ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog 100 UI/ml, solution injectable en flacon

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Humalog est une solution aqueuse stérile, limpide et incolore.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Un ml contient 100 UI (équivalent à 3,5 mg) d'insuline lispro (ADN d'origine recombinante produite par E. Coli). Chaque conditionnement contient 10 ml équivalent à 1000 UI d'insuline lispro.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. Humalog est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.

Humalog peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Humalog peut être administré juste après les repas. Les préparations d'Humalog doivent être administrées par injection sous-cutanée ou par pompe externe sous-cutanée (voir rubrique 4.2) et peuvent, également, bien que ce ne soit pas conseillé, être administrées par injection intramusculaire. Si nécessaire, Humalog peut également être administré par voie intraveineuse, par exemple, en vue de contrôler la glycémie en cas d'acido-cétose, de maladie aiguë, en période opératoire ou post-opératoire.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

Après administration sous-cutanée, Humalog agit rapidement et possède une durée d'action (2 à 5 heures) plus courte que l'insuline rapide. Cette rapidité d'action permet d'administrer une injection d'Humalog (ou dans le cas d'une administration sous-cutanée continue, un bolus d'Humalog) très peu de temps avant ou après le repas. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre ou à différents moments chez le même sujet. Le début d'action, plus rapide comparé à l'insuline humaine rapide, est maintenu indépendamment du site d'injection.

Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée d'action d'Humalog dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

Humalog peut être utilisé en association avec une insuline de plus longue durée d'action ou les sulfamides hypoglycémiants, sur les conseils du médecin.

Utilisation d'Humalog dans une pompe à injection d'insuline :
Seules certaines pompes à insuline disposant d'un marquage CE peuvent être utilisées avec l'insuline lispro. Avant toute perfusion d'insuline lispro, consultez les instructions du fabricant afin de vous assurer que la pompe peut être utilisée. Lisez et suivez les instructions qui accompagnent la pompe. Utilisez le réservoir et le cathéter adaptés à la pompe. Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion. En cas d'épisode hypoglycémique, la perfusion doit être arrêtée jusqu'à ce que l'épisode soit résolu. Si vous constatez une hypoglycémie répétée ou importante, signalez-le à votre médecin et envisagez de diminuer ou d'arrêter votre injection d'insuline. Un dysfonctionnement de la pompe ou l'obstruction du matériel d'injection peuvent conduire à une augmentation rapide de la glycémie. Si vous suspectez un arrêt du débit d'insuline, suivez les instructions portées dans la notice de la pompe et si nécessaire, contactez votre médecin. En cas d'utilisation avec une pompe à insuline, Humalog ne doit pas être mélangé avec une autre insuline.

Administration de l'insuline par voie intraveineuse :
L'injection d'insuline par voie intraveineuse doit être réalisée selon les pratiques cliniques courantes liées aux injections intraveineuses, par exemple, par le biais d'un bolus ou d'une perfusion. Un contrôle fréquent de la glycémie est nécessaire.
Les préparations pour perfusion à une concentration comprise entre 0,1 UI/ml et 1,0 UI/ml d'insuline lispro diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % ou du dextrose à 5 % restent stables 48 heures à température ambiante. Il est recommandé d'amorcer le système avant de commencer la perfusion au patient.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.

Hypoglycémie.

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, isophane, Zinc, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie. Pour les insulines d'action rapide, les patients recevant également une insuline basale doivent optimiser les doses des deux insulines pour obtenir un bon contrôle glycémique tout au long de la journée, particulièrement la nuit et à jeun.

Humalog, de durée d'action plus courte, doit être aspiré dans la seringue en premier, afin d'éviter la contamination du flacon par une insuline de durée d'action plus longue. Le mélange d'insulines à l'avance ou juste avant l'injection ne doit se faire que sur les conseils du médecin. Cependant, des habitudes constantes doivent être suivies.

Certaines conditions telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs de l'hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur.

L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

L'utilisation de posologies mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, peut entraîner une hyperglycémie et une acido-cétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale. Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie. Une conséquence de la pharmacodynamie de l'analogue rapide de l'insuline par rapport à l'insuline humaine rapide est que si une hypoglycémie survient, elle peut survenir très peu de temps après l'injection.

Humalog doit être utilisé chez les enfants, de préférence à l'insuline rapide, uniquement lorsque la rapidité d'action d'Humalog peut être bénéfique. Par exemple, dans le choix du moment de l'injection par rapport aux repas.

Association d'Humalog avec la pioglitazone :
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-$_2$ sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple, l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Humalog (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou

envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général, est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients dans des situations où ces facultés sont de première importance comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier chez ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou chez ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.

L'allergie locale est fréquente (1/100 à <1/10). Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. L'allergie générale, qui est rare (1/10 000 à <1/1 000) mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls et une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1 000 à < 1/100).

Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.

L'hypoglycémie peut être associée à une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon doivent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.

La prise prolongée d'hydrates de carbone et une surveillance peuvent être nécessaires car une hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analogue rapide de l'insuline humaine. Code ATC : A10AB04

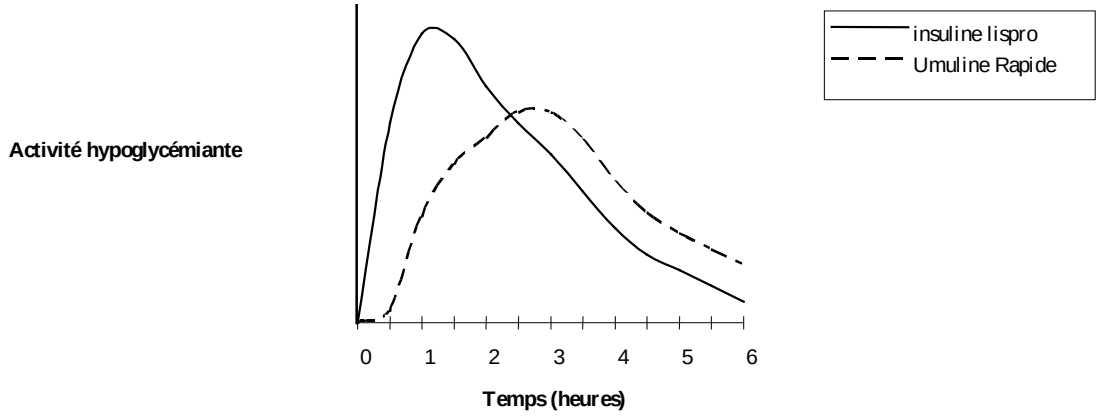
L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

L'insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes) permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas) par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas). L'insuline lispro agit rapidement et possède une durée d'action plus courte (2 à 5 heures) que l'insuline rapide.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré une hyperglycémie postprandiale diminuée avec l'insuline lispro comparé à l'insuline humaine rapide.

Comme pour toutes les préparations d'insuline, l'évolution dans le temps de l'action de l'insuline lispro peut varier d'un sujet à l'autre ou à différents moments chez un même sujet et dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Le schéma suivant montre le profil d'activité type, après injection sous-cutanée.



La représentation ci-dessus reflète en fonction du temps la quantité relative de glucose, nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

Des études cliniques ont été conduites chez les enfants (61 patients âgés de 2 à 11 ans) et chez les enfants et adolescents (481 patients âgés de 9 à 19 ans), comparant l'insuline lispro à l'insuline humaine rapide. Le profil pharmacodynamique de l'insuline lispro chez les enfants est similaire à celui observé chez les adultes.

Administré par pompe à perfusion sous-cutanée, le traitement par insuline lispro a permis d'obtenir des taux d'hémoglobine glycosylée plus bas comparé à l'insuline rapide. Dans une étude en double aveugle, cross-over, la réduction des taux d'hémoglobine glycosylée après 12 semaines de traitement était de 0,37 % pour l'insuline lispro et de 0,03 % pour l'insuline rapide (p = 0,004).

Chez les patients diabétiques de type 2 traités avec des doses maximales de sulfamides hypoglycémiants, les études ont montré que l'association avec l'insuline lispro réduisait significativement les taux d'hémoglobine glycosylée comparativement aux sulfamides hypoglycémiants utilisés seuls. La diminution de l'HbA1c devrait aussi être attendue avec les autres insulines comme par exemple l'insuline rapide humaine ou l'insuline isophane.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré un nombre réduit d'épisodes d'hypoglycémie nocturne avec l'insuline lispro comparé à l'insuline humaine rapide. Dans quelques études, la réduction de l'hypoglycémie nocturne était aussi associée avec une augmentation du nombre d'épisodes hypoglycémiques durant la journée.

La réponse glucodynamique à l'insuline lispro n'est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l'insuline lispro est aussi efficace que l'insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l'activité des insulines sur l'utilisation du glucose par l'organisme (présentées à la rubrique 5.1).

L'insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L'insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro* comprenant la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comporté de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénécité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Métacrésol [3,15 mg/ml]
Glycérol
Phosphate disodique heptahydraté
Oxyde de zinc
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH à 7,0 –7,8.

6.2. Incompatibilités

Les préparations d'Humalog ne doivent pas être mélangées avec des insulines produites par d'autres fabricants ou avec des préparations d'insuline d'origine animale. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Flacons non ouverts
3 ans.

Après première utilisation
28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Flacons non ouverts
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après première utilisation
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) ou à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

La solution est contenue dans des flacons en verre de type I, fermés par des bouchons en butyle ou halobutyle, et sécurisés par un opercule en aluminium. Les bouchons peuvent être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

1 x 1 flacon d'Humalog de 10 ml.
1 x 2 flacons d'Humalog de 10 ml.
5 x 1 flacon d'Humalog de 10 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation
Le flacon doit être utilisé avec une seringue appropriée (graduée à 100 unités).

a) Préparation d'une dose

Examiner la solution d'Humalog. Elle doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser la solution d'Humalog si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elle présente des particules visibles.

I) Humalog

1. Se laver les mains.

2. S'il s'agit d'un flacon neuf, retirer la capsule de protection en plastique, mais **ne pas** retirer le bouchon.

3. Si le schéma thérapeutique nécessite l'injection simultanée d'insuline basale et d'Humalog, les deux produits peuvent être mélangés dans la même seringue. S'il s'agit de mélanger deux insulines, reportez-vous aux instructions pour le mélange ci-dessous (II) et à la rubrique 6.2.

4. Aspirer dans la seringue un volume d'air égal à celui de la dose prescrite d'Humalog. Essuyer l'extrémité supérieure du flacon avec un coton imbibé d'alcool. Insérer l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc du flacon d'Humalog et injecter l'air dans le flacon.

5. Retourner le flacon et la seringue. Tenir le flacon et la seringue fermement dans une main.

6. En s'assurant que la pointe de l'aiguille se trouve dans la solution d'Humalog, aspirer la dose correcte dans la seringue.

7. Avant de retirer l'aiguille du flacon, vérifier que la seringue ne contient pas de bulles d'air qui pourraient réduire la quantité d'Humalog. Si des bulles sont présentes, tenir la seringue droite et tapoter sur les côtés jusqu'à ce que les bulles d'air remontent. Les chasser à l'aide du piston et aspirer la dose correcte.

8. Retirer l'aiguille du flacon et poser la seringue à plat en s'assurant que rien n'entre en contact avec l'aiguille.

II) Préparation d'un mélange d'Humalog et d'une insuline humaine à action plus prolongée (voir rubrique 6.2)

1. Humalog ne doit être mélangé avec des insulines humaines à action plus prolongée que sur les conseils d'un médecin.

2. Aspirer dans la seringue un volume d'air égal au volume à injecter d'insuline à action plus prolongée. Insérer l'aiguille dans le flacon d'insuline à action prolongée et injecter l'air. Retirer l'aiguille.

3. Puis, injecter de l'air de la même façon dans le flacon d'Humalog mais **ne pas retirer** l'aiguille.

4. Retourner le flacon et la seringue.

5. En s'assurant que la pointe de l'aiguille se trouve dans la solution d'Humalog, aspirer la dose correcte d'Humalog dans la seringue.

6. Avant de retirer l'aiguille du flacon, vérifier que la seringue ne contient pas de bulles d'air qui pourraient réduire la quantité d'Humalog. Si des bulles sont présentes, tenir la seringue droite et tapoter sur les côtés jusqu'à ce que les bulles d'air remontent. Les chasser à l'aide du piston et aspirer la dose correcte.

7. Retirer l'aiguille du flacon d'Humalog et l'insérer dans le flacon d'insuline à action plus prolongée. Retourner le flacon et la seringue. Tenir le flacon et la seringue fermement dans une main et agiter doucement. S'assurer que la pointe de l'aiguille plonge dans la solution d'insuline puis, retirer la dose d'insuline à action plus prolongée.

8. Retirer l'aiguille du flacon et poser la seringue à plat en s'assurant que rien n'entre en contact avec l'aiguille.

b) Injection d'une dose

1. Choisir un site d'injection.

2. Nettoyer la peau selon les instructions.

3. Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. Piquer et injecter selon les instructions.

4. Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.

5. Jeter la seringue et l'aiguille selon les consignes de sécurité.

6. Les points d'injection doivent varier afin que le même point ne soit pas utilisé approximativement plus d'une fois par mois.

c) Mélange d'insulines

Ne pas mélanger de l'insuline en flacon avec de l'insuline en cartouche. Voir rubrique 6.2.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/002 1 flacon d'Humalog de 10 ml.
EU/1/96/007/020 2 flacons d'Humalog de 10 ml.
EU/1/96/007/021 Emballage multiple de 5 boîtes de 1 flacon d'Humalog de 10 ml.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 avril 1996
Date du dernier renouvellement : 30 avril 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog 100 UI/ml, solution injectable en cartouche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Humalog est une solution aqueuse stérile, limpide et incolore.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Un ml contient 100 UI (équivalent à 3,5 mg) d'insuline lispro (ADN d'origine recombinante produite par E. Coli). Chaque conditionnement contient 3 ml équivalent à 300 UI d'insuline lispro.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. Humalog est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.

Humalog peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Humalog peut être administré juste après les repas. Les préparations d'Humalog doivent être administrées par injection sous-cutanée ou par pompe externe sous-cutanée (voir rubrique 4.2) et peuvent, également, bien que ce ne soit pas conseillé, être administrées par injection intramusculaire. Si nécessaire, Humalog peut également être administré par voie intraveineuse, par exemple, en vue de contrôler la glycémie en cas d'acido-cétose, de maladie aiguë, en période opératoire ou post-opératoire.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

Après administration sous-cutanée, Humalog agit rapidement et possède une durée d'action (2 à 5 heures) plus courte que l'insuline rapide. Cette rapidité d'action permet d'administrer une injection d'Humalog (ou dans le cas d'une administration sous-cutanée continue, un bolus d'Humalog) très peu de temps avant ou après le repas. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Le début d'action, plus rapide comparé à l'insuline humaine rapide, est maintenu indépendamment du site d'injection.

Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée d'action d'Humalog dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

Humalog peut être utilisé en association avec une insuline de plus longue durée d'action ou les sulfamides hypoglycémiants, sur les conseils du médecin.

Utilisation d'Humalog dans une pompe à injection d'insuline :
Seules certaines pompes à insuline disposant d'un marquage CE peuvent être utilisées avec l'insuline lispro. Avant toute perfusion d'insuline lispro, consultez les instructions du fabricant afin de vous assurer que la pompe peut être utilisée. Lisez et suivez les instructions qui accompagnent la pompe. Utilisez le réservoir et le cathéter adaptés à la pompe. Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion. En cas d'épisode hypoglycémique, la perfusion doit être arrêtée jusqu'à ce que l'épisode soit résolu. Si vous constatez une hypoglycémie répétée ou importante, signalez-le à votre médecin et envisagez de diminuer ou d'arrêter votre injection d'insuline. Un dysfonctionnement de la pompe ou l'obstruction du matériel d'injection peuvent conduire à une augmentation rapide de la glycémie. Si vous suspectez un arrêt du débit d'insuline, suivez les instructions portées dans la notice de la pompe et si nécessaire, contactez votre médecin. En cas d'utilisation avec une pompe à insuline, Humalog ne doit pas être mélangé avec une autre insuline.

Administration de l'insuline par voie intraveineuse :
L'injection d'insuline par voie intraveineuse doit être réalisée selon les pratiques cliniques courantes liées aux injections intraveineuses, par exemple, par le biais d'un bolus ou d'une perfusion. Un contrôle fréquent de la glycémie est nécessaire.
Les préparations pour perfusion à une concentration comprise entre 0,1 UI/ml et 1,0 UI/ml d'insuline lispro diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % ou du dextrose à 5 % restent stables 48 heures à température ambiante. Il est recommandé d'amorcer le système avant de commencer la perfusion au patient.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.

Hypoglycémie.

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, isophane, Zinc, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie. Pour les insulines d'action rapide, les patients recevant également une insuline basale doivent optimiser les doses des deux insulines pour obtenir un bon contrôle glycémique tout au long de la journée, particulièrement la nuit et à jeun.

Certaines conditions telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs de l'hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

L'utilisation de posologies mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, peut entraîner une hyperglycémie et une acido-cétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale.
Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie. Une conséquence de la pharmacodynamie de l'analogue rapide de l'insuline par rapport à l'insuline humaine rapide est que si une hypoglycémie survient, elle peut survenir très peu de temps après l'injection.

Si le produit habituellement prescrit est un flacon de 40 UI/ml, ne pas prélever d'insuline avec une seringue de 40 UI/ml à partir d'une cartouche de 100 UI/ml.

Humalog doit être utilisé chez les enfants, de préférence à l'insuline rapide, uniquement lorsque la rapidité d'action d'Humalog peut être bénéfique. Par exemple, dans le choix du moment de l'injection par rapport aux repas.

Association d'Humalog avec la pioglitazone :
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-$_2$ sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple, l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Humalog (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou

envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général, est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients dans des situations où ces facultés sont de première importance comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier chez ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou chez ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.

L'allergie locale est fréquente (1/100 à <1/10). Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. L'allergie générale, qui est rare (1/10 000 à <1/1 000) mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls ou une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1 000 à < 1/100).

Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.

L'hypoglycémie peut être associée à une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon doivent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.

La prise prolongée d'hydrates de carbone et une surveillance peuvent être nécessaires car une hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analogue rapide de l'insuline humaine. Code ATC : A10AB04

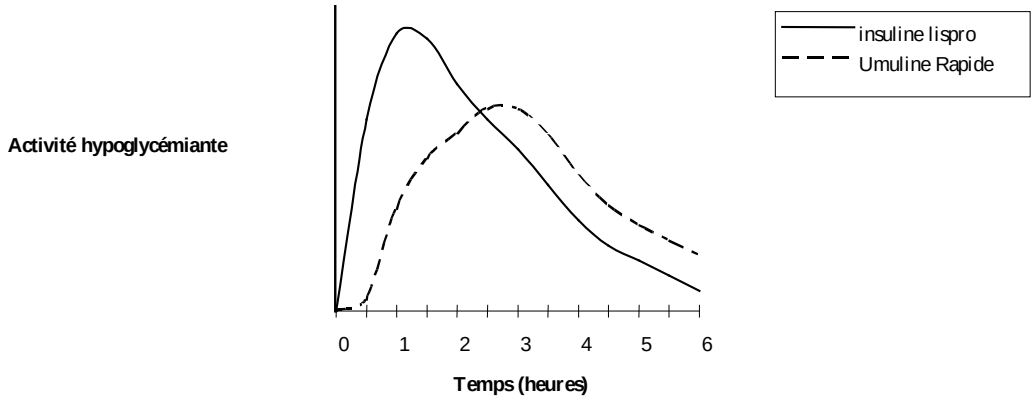
L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

L'insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes) permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas) par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas). L'insuline lispro agit rapidement et possède une durée d'action plus courte (2 à 5 heures) que l'insuline rapide.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré une hyperglycémie postprandiale diminuée avec l'insuline lispro comparé à l'insuline humaine rapide.

Comme pour toutes les préparations d'insuline, l'évolution dans le temps de l'action de l'insuline lispro peut varier d'un sujet à l'autre ou à différents moments chez un même sujet et dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Le schéma suivant montre le profil d'activité type, après injection sous-cutanée.



La représentation ci-dessus reflète en fonction du temps la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

Des études cliniques ont été conduites chez les enfants (61 patients âgés de 2 à 11 ans) et chez les enfants et adolescents (481 patients âgés de 9 à 19 ans), comparant l'insuline lispro à l'insuline humaine rapide. Le profil pharmacodynamique de l'insuline lispro chez les enfants est similaire à celui observé chez les adultes.

Administré par pompe à perfusion sous-cutanée, le traitement par insuline lispro a permis d'obtenir des taux d'hémoglobine glycosylée plus bas comparé à l'insuline rapide. Dans une étude en double aveugle, cross-over, la réduction des taux d'hémoglobine glycosylée après 12 semaines de traitement était de 0,37 % pour l'insuline lispro et de 0,03 % pour l'insuline rapide (p = 0,004).

Chez les patients diabétiques de type 2 traités avec des doses maximales de sulfamides hypoglycémiants, les études ont montré que l'association avec l'insuline lispro réduisait significativement les taux d'hémoglobine glycosylée comparativement aux sulfamides hypoglycémiants utilisés seuls. La diminution de l'HbA1c devrait aussi être attendue avec les autres insulines comme par exemple l'insuline rapide humaine ou l'insuline isophane.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré un nombre réduit d'épisodes d'hypoglycémie nocturne avec l'insuline lispro comparé à l'insuline humaine rapide. Dans quelques études, la réduction de l'hypoglycémie nocturne était aussi associée avec une augmentation du nombre d'épisodes hypoglycémiques durant la journée.

La réponse glucodynamique à l'insuline lispro n'est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l'insuline lispro est aussi efficace que l'insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l'activité des insulines sur l'utilisation du glucose par l'organisme (présentées à la rubrique 5.1).

L'insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L'insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro* comprenant la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comportée de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénécité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Métacrésol [3,15 mg/ml]
Glycérol
Phosphate disodique heptahydraté
Oxyde de zinc
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH à 7,0 –7,8.

6.2. Incompatibilités

Les préparations d'Humalog ne doivent pas être mélangées avec des insulines produites par d'autres fabricants ou avec des préparations d'insuline d'origine animale.

6.3. Durée de conservation

Cartouche non utilisée
3 ans.

Après insertion de la cartouche
28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Cartouche non utilisée
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Après insertion de la cartouche
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas réfrigérer. Le stylo avec la cartouche à l'intérieur ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

La solution est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par des bouchons en butyle ou halobutyle et des têtes de piston, et sécurisées par un opercule en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

5 cartouches d'Humalog 3 ml pour un stylo de 3 ml.
2 x 5 cartouches d'Humalog 3 ml pour un stylo de 3 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation
Les cartouches d'Humalog sont à utiliser avec un stylo injecteur marqué CE, ainsi que recommandé dans la documentation fournie par le fabricant du stylo injecteur.

a) Préparation d'une dose

Examiner la solution d'Humalog. Elle doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser la solution d'Humalog si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elle présente des particules visibles.

La description qui suit est d'ordre général. Les instructions particulières du fabricant pour chaque stylo injecteur doivent être suivies pour charger la cartouche, fixer l'aiguille et pratiquer l'injection d'insuline.

b) Injection d'une dose

1. Se laver les mains.

2. Choisir un site d'injection.

3. Nettoyer la peau selon les instructions.

4. Retirer le capuchon de l'aiguille.

5. Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. Piquer selon les instructions.

6. Appuyer sur le bouton.

7. Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.

8. A l'aide du capuchon extérieur de l'aiguille, dévisser l'aiguille et la jeter selon les consignes de sécurité.

9. Les points d'injection doivent varier afin que le même point ne soit pas utilisé approximativement plus d'une fois par mois.

c) Mélange d'insulines

Ne pas mélanger de l'insuline en flacon avec de l'insuline en cartouche. Voir rubrique 6.2

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/004	5 cartouches d'Humalog 3 ml pour un stylo de 3 ml.
EU/1/96/007/023	Emballage multiple de 2 boîtes de 5 cartouches d'Humalog 3 ml pour un stylo de 3 ml.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 avril 1996
Date du dernier renouvellement : 30 avril 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog Mix25 100 UI/ml suspension injectable en flacon

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Humalog Mix25 est une suspension stérile et blanche.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Un ml contient 100 UI (équivalent à 3,5 mg) d'insuline lispro (ADN d'origine recombinante produite par E. Coli). Chaque conditionnement contient 10 ml équivalent à 1000 UI d'insuline lispro.

Humalog Mix25 contient 25 % d'insuline lispro en solution et 75 % d'insuline lispro protamine en suspension.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Humalog Mix25 est indiqué pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.

Humalog Mix25 peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Humalog Mix25 peut être administré juste après les repas. Humalog Mix25 doit être administré par injection sous-cutanée stricte. En aucun cas Humalog Mix25 ne doit être administré par voie intraveineuse.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog Mix25, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

La rapidité d'action et le pic d'activité précoce propres à Humalog lui-même sont observés après l'administration sous-cutanée d'Humalog Mix25. Ceci permet d'administrer une injection d'Humalog Mix25 à un moment proche des repas. La durée d'action de la composante insuline lispro protamine en suspension (basale) dans Humalog Mix25 est proche de celle d'une insuline basale (isophane). L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la

durée d'action d'Humalog Mix25 dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.

Hypoglycémie.

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Ne jamais administrer Humalog Mix25 par voie intraveineuse.

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, isophane, Zinc, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.

Certaines conditions telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs de l'hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

L'utilisation de posologies mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, peut entraîner une hyperglycémie et une acido-cétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale.
Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

L'administration d'insuline lispro aux enfants de moins de 12 ans doit être envisagée uniquement dans le cas d'un bénéfice attendu par rapport à l'insuline rapide.

<u>Association d'Humalog Mix25 avec la pioglitazone</u> :
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog Mix25 est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-$_2$ sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple, l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le mélange d'Humalog Mix25 avec d'autres insulines n'a pas été étudié.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Humalog Mix25 (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général, est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients dans des situations où ces facultés sont de première importance comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier chez ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou chez ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.

L'allergie locale est fréquente (1/100 à <1/10). Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. L'allergie générale, qui est rare (1/10 000 à <1/1 000) mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le

corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls et une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1 000 à < 1/100).

Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.

L'hypoglycémie peut être associée à une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon doivent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.

La prise prolongée d'hydrates de carbone et une surveillance peuvent être nécessaires car une hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Code ATC : A10AD04.
Humalog Mix25 est une suspension prémélangée d'insuline lispro (analogue rapide de l'insuline humaine) et d'insuline lispro protamine en suspension (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire).

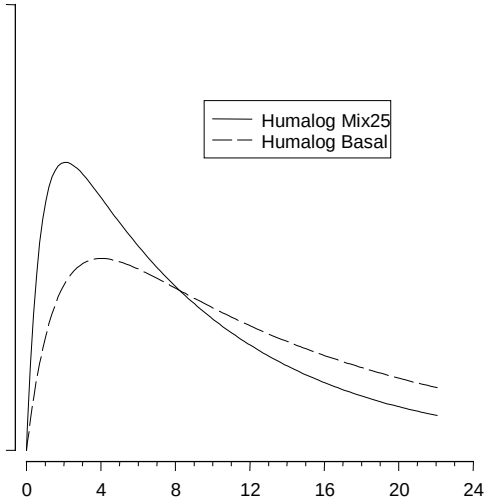
L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

L’insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes) permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas) par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas). La rapidité d'action et le pic d'activité précoce de l'insuline lispro sont observés après administration sous-cutanée d'Humalog Mix25. Humalog BASAL a un profil d'activité très proche de celui d'une insuline basale (isophane) sur une durée de 15 heures environ.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré une hyperglycémie postprandiale diminuée avec Humalog Mix25 comparé à l’insuline humaine pré-mélangée 30/70. Dans une étude clinique, il y a eu une faible (0,38 mmol/l) augmentation de la glycémie durant la nuit (3 heures).

Activité hypoglycémiante



La figure ci-dessous illustre la pharmacodynamie d'Humalog Mix25 et d’Humalog BASAL.

La représentation, ci-dessus, reflète en fonction du temps la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

La réponse glucodynamique à l’insuline lispro n’est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l’insuline lispro et l’insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l’insuline lispro est aussi efficace que l’insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

Dans deux études cliniques d’une durée de 8 mois en ouvert et en crossover, des patients diabétiques de type 2 qui n’avaient jamais été traités par de l’insuline ou qui étaient déjà traités par de l’insuline en une ou deux injections, ont reçu soit un traitement par Humalog Mix25 pendant 4 mois (2 fois par jour en association avec de la metformine) soit un traitement par insuline glargine pendant 4 mois (1 fois par jour en association avec de la metformine) selon une séquence randomisée. Des informations détaillées sont disponibles dans le tableau ci-dessous.

	Patients n'ayant jamais été traités par de l'insuline n = 78	**Patients déjà traités par de l'insuline** n = 97
Dose quotidienne moyenne d'insuline à la fin de l'étude	0,63 U/kg	0,42 U/kg
Réduction de l'Hémoglobine A1c[1]	1,30 % (moyenne à l'inclusion = 8,7 %)	1,00 % (moyenne à l'inclusion = 8,5 %)
Réduction de la moyenne combinant les glycémies post-prandiales du matin et du soir[1]	3,46 mM	2,48 mM
Réduction de la glycémie à jeun moyenne[1]	0,55 mM	0,65 mM
Incidence des hypoglycémies à la fin de l'étude	25 %	25 %
Prise de poids[2]	2,33 kg	0,96 kg

[1] entre l'inclusion et la fin du traitement par Humalog Mix25

[2] chez les patients randomisés dans le bras Humalog Mix25 pendant la première période de crossover

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. La pharmacocinétique de l'insuline lispro protamine en suspension concorde avec celle d'une insuline à action intermédiaire, telle que l'insuline isophane. La pharmacocinétique d'Humalog Mix25 est représentative des propriétés pharmacocinétiques de ses deux composantes. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l'activité des insulines sur l'utilisation du glucose par l'organisme (présentées à la rubrique 5.1).

L'insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L'insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro* comprenant la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comporté de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénécité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sulfate de protamine
Métacrésol [1,76 mg/ml]
Phénol [0,80 mg/ml]

Glycérol
Phosphate disodique heptahydraté
Oxyde de zinc
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH à 7,0 – 7,8.

6.2. Incompatibilités

Le mélange d'Humalog Mix25 avec d'autres insulines n'a pas été étudié. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Flacons non ouverts
3 ans.

Après première utilisation
28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Flacons non ouverts
A conserver au réfrigérateur (entre 2° et 8° C).

Après première utilisation
A conserver au réfrigérateur (entre 2° et 8° C) ou à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

La suspension est contenue dans des flacons en verre de type I, fermés par des bouchons en butyle ou halobutyle et sécurisés par des opercules en aluminium. Les bouchons auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone.

1 x 1 flacon d'Humalog Mix25 de 10 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation
Le flacon doit être utilisé avec une seringue appropriée (graduée à 100 unités).

a) Préparation d'une dose

Faire rouler les flacons d'Humalog Mix25 entre les paumes des mains, avant utilisation, afin de bien mélanger la suspension d'insuline jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose. Examiner les flacons régulièrement, et ne pas utiliser la suspension si elle présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond du flacon ou sur les parois, lui donnant un aspect givré.

Humalog Mix25

1. Se laver les mains.

2. S'il s'agit d'un flacon neuf, retirer la capsule de protection en plastique, mais **ne pas** retirer le bouchon.

3. Aspirer dans la seringue un volume d'air égal à celui de la dose prescrite d'Humalog Mix25. Essuyer l'extrémité supérieure du flacon avec un coton imbibé d'alcool. Insérer l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc du flacon d'Humalog Mix25 et injecter l'air dans le flacon.

4. Retourner le flacon et la seringue. Tenir le flacon et la seringue fermement dans une main.

5. En s'assurant que la pointe de l'aiguille se trouve dans la suspension d'Humalog Mix25, aspirer la dose correcte dans la seringue.

6. Avant de retirer l'aiguille du flacon, vérifier que la seringue ne contient pas de bulles d'air qui pourraient réduire la quantité d'Humalog Mix25. Si des bulles sont présentes, tenir la seringue droite et tapoter sur les côtés jusqu'à ce que les bulles d'air remontent. Les chasser à l'aide du piston et aspirer la dose correcte.

7. Retirer l'aiguille du flacon et poser la seringue à plat en s'assurant que rien n'entre en contact avec l'aiguille.

b) Injection d'une dose

1. Choisir un site d'injection.

2. Nettoyer la peau selon les instructions.

3. Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. Piquer et injecter selon les instructions.

4. Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.

5. Jeter la seringue et l'aiguille selon les consignes de sécurité.

6. Les points d'injection doivent varier afin que le même point ne soit pas utilisé approximativement plus d'une fois par mois.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/005

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 avril 1996
Date du dernier renouvellement : 30 avril 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog Mix25 100 UI/ml suspension injectable en cartouche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Humalog Mix25 est une suspension stérile et blanche.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Un ml contient 100 UI (équivalent à 3,5 mg) d'insuline lispro (ADN d'origine recombinante produite par E. Coli). Chaque conditionnement contient 3 ml équivalent à 300 UI d'insuline lispro.

Humalog Mix25 contient 25 % d'insuline lispro en solution et 75 % d'insuline lispro protamine en suspension.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Humalog Mix25 est indiqué pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.

Humalog Mix25 peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Humalog Mix25 peut être administré juste après les repas. Humalog Mix25 doit être administré par injection sous-cutanée stricte. En aucun cas Humalog Mix25 ne doit être administré par voie intraveineuse.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog Mix25, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

La rapidité d'action et le pic d'activité précoce propres à Humalog lui-même sont observés après administration sous-cutanée d'Humalog Mix25. Ceci permet d'administrer une injection d'Humalog Mix25 à un moment proche des repas. La durée d'action de la composante insuline lispro protamine en suspension (basale) dans Humalog Mix25 est proche de celle d'une insuline basale (isophane). L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la

durée d'action d'Humalog Mix25 dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.

Hypoglycémie.

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Ne jamais administrer Humalog Mix25 par voie intraveineuse.

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, isophane, Zinc, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.

Certaines conditions telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs de l'hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

L'utilisation de posologie mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, peut entraîner une hyperglycémie et une acido-cétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale.
Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

L'administration d'insuline lispro aux enfants de moins de 12 ans doit être envisagée uniquement dans le cas d'un bénéfice attendu par rapport à l'insuline rapide.

<u>Association d'Humalog Mix25 avec la pioglitazone</u> :
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog Mix25 est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-$_2$ sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple, l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le mélange d'Humalog Mix25 avec d'autres insulines n'a pas été étudié.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Humalog Mix25 (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général, est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients dans des situations où ces facultés sont de première importance comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier chez ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou chez ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.

L'allergie locale est fréquente (1/100 à <1/10). Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. L'allergie générale, qui est rare (1/10 000 à <1/1 000) mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le

corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls ou une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1 000 à < 1/100).

Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.

L'hypoglycémie peut être associée à une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon doivent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.

La prise prolongée d'hydrates de carbone et une surveillance peuvent être nécessaires car une hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

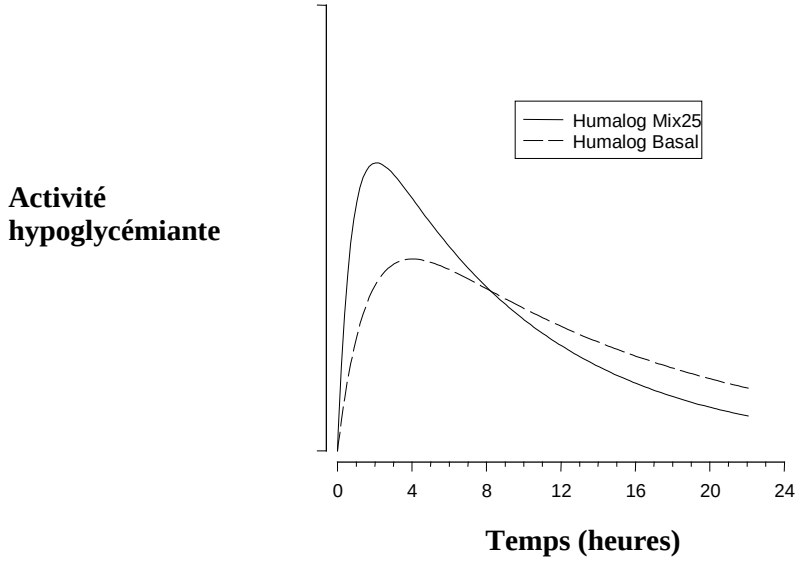
Classe pharmacothérapeutique : Code ATC : A10AD04.
Humalog Mix25 est une suspension prémélangée d'insuline lispro (analogue rapide de l'insuline humaine) et d'insuline lispro protamine en suspension (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire).

L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

L’insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes) permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas) par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas). La rapidité d'action et le pic d'activité précoce de l'insuline lispro sont observés après administration sous-cutanée d'Humalog Mix25. Humalog BASAL a un profil d'activité très proche de celui d'une insuline basale (isophane) sur une durée de 15 heures environ.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré une hyperglycémie postprandiale diminuée avec Humalog Mix25 comparé à l’insuline humaine pré-mélangée 30/70. Dans une étude clinique, il y a eu une faible (0,38 mmol/l) augmentation de la glycémie durant la nuit (3 heures).



La figure ci-dessus illustre la pharmacodynamie d'Humalog Mix25 et d’Humalog BASAL.

La représentation ci-dessus reflète en fonction du temps la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

La réponse glucodynamique à l’insuline lispro n’est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l’insuline lispro et l’insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l’insuline lispro est aussi efficace que l’insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

Dans deux études cliniques d’une durée de 8 mois en ouvert et en crossover, des patients diabétiques de type 2 qui n’avaient jamais été traités par de l’insuline ou qui étaient déjà traités par de l’insuline en une ou deux injections, ont reçu soit un traitement par Humalog Mix25 pendant 4 mois (2 fois par jour en association avec de la metformine) soit un traitement par insuline glargine pendant 4 mois (1 fois par jour en association avec de la metformine) selon une séquence randomisée. Des informations détaillées sont disponibles dans le tableau ci-dessous.

	Patients n'ayant jamais été traités par de l'insuline n = 78	**Patients déjà traités par de l'insuline** n = 97
Dose quotidienne moyenne d'insuline à la fin de l'étude	0,63 U/kg	0,42 U/kg
Réduction de l'Hémoglobine A1c[1]	1,30 % (moyenne à l'inclusion = 8,7 %)	1,00 % (moyenne à l'inclusion = 8,5 %)
Réduction de la moyenne combinant les glycémies post-prandiales du matin et du soir[1]	3,46 mM	2,48 mM
Réduction de la glycémie à jeun moyenne[1]	0,55 mM	0,65 mM
Incidence des hypoglycémies à la fin de l'étude	25 %	25 %
Prise de poids[2]	2,33 kg	0,96 kg

[1] entre l'inclusion et la fin du traitement par Humalog Mix25

[2] chez les patients randomisés dans le bras Humalog Mix25 pendant la première période de crossover

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. La pharmacocinétique de l'insuline lispro protamine en suspension concorde avec celle d'une insuline à action intermédiaire, telle que l'insuline isophane. La pharmacocinétique d'Humalog Mix25 est représentative des propriétés pharmacocinétiques de ses deux composantes. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l'activité des insulines sur l'utilisation du glucose par l'organisme (présentées à la rubrique 5.1).

L'insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L'insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro* comprenant la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comporté de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénécité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sulfate de protamine
Métacrésol [1,76 mg/ml]
Phénol [0,80 mg/ml]

Glycérol
Phosphate disodique heptahydraté
Oxyde de zinc
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH à 7,0 – 7,8.

6.2. Incompatibilités

Le mélange d'Humalog Mix25 avec d'autres insulines n'a pas été étudié. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Cartouche non utilisée
3 ans.

Après insertion de la cartouche
28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Cartouche non utilisée
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Après insertion de la cartouche
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas réfrigérer. Le stylo avec la cartouche à l'intérieur ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

La suspension est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par des bouchons en butyle ou halobutyle et des têtes de piston et sécurisées par des opercules en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

1 x 5 cartouches d'Humalog Mix25 3 ml pour un stylo de 3 ml.
2 x 5 cartouches d'Humalog Mix25 3 ml pour un stylo de 3 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation
Les cartouches d'Humalog Mix25 sont à utiliser avec un stylo injecteur marqué CE, ainsi que recommandé dans la documentation fournie par le fabricant du stylo injecteur.

a) Préparation d'une dose

Faites rouler les cartouches d'Humalog Mix25 10 fois entre les paumes des mains et renversez les à 180° 10 fois, immédiatement avant leur utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension, jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si cet aspect n'est pas obtenu, répéter la procédure ci-dessus, jusqu'à ce que le contenu de la cartouche soit bien mélangé. Les cartouches

contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose.

Examiner les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré.

Les cartouches d'Humalog Mix25 ne sont pas conçues pour la réalisation d'un mélange avec d'autres insulines. Les cartouches vides ne peuvent être réutilisées.

La description qui suit est d'ordre général. Les instructions particulières du fabricant pour chaque stylo injecteur doivent être suivies pour charger la cartouche, fixer l'aiguille et pratiquer l'injection d'insuline.

b) Injection d'une dose

1. Se laver les mains.

2. Choisir un site d'injection.

3. Nettoyer la peau selon les instructions.

4. Retirer le capuchon de l'aiguille.

5. Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. Piquer selon les instructions.

6. Appuyer sur le bouton.

7. Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.

8. A l'aide du capuchon extérieur de l'aiguille, dévisser l'aiguille et la jeter selon les consignes de sécurité.

9. Les points d'injection doivent varier afin que le même point ne soit pas utilisé approximativement plus d'une fois par mois.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/008	5 cartouches d'Humalog Mix25 3 ml pour un stylo de 3 ml.
EU/1/96/007/024	Emballage multiple de 2 boîtes de 5 cartouches d'Humalog Mix25 3 ml pour un stylo de 3 ml.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 avril 1996
Date du dernier renouvellement : 30 avril 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog Mix50 100 UI/ml suspension injectable en flacon

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Humalog Mix50 est une suspension stérile et blanche.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Un ml contient 100 UI (équivalent à 3,5 mg) d'insuline lispro (ADN d'origine recombinante produite par E. Coli). Chaque conditionnement contient 10 ml équivalent à 1000 UI d'insuline lispro.

Humalog Mix50 contient 50 % d'insuline lispro en solution et 50 % d'insuline lispro protamine en suspension.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Humalog Mix50 est indiqué pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.

Humalog Mix50 peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Humalog Mix50 peut être administré juste après les repas. Humalog Mix50 doit être administré par injection sous-cutanée stricte. En aucun cas Humalog Mix50 ne doit être administré par voie intraveineuse.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection sous cutanée d'Humalog Mix50, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

La rapidité d'action et le pic d'activité précoce propres à Humalog lui-même sont observés après l'administration sous-cutanée d'Humalog Mix50. Ceci permet d'administrer une injection d'Humalog Mix50 à un moment proche des repas. La durée d'action de la composante insuline lispro protamine en suspension (basale) dans Humalog Mix50 est proche de celle d'une insuline basale (isophane). L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la

durée d'action d'Humalog Mix50 dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.

Hypoglycémie.

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Ne jamais administrer Humalog Mix50 par voie intraveineuse.

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, isophane, Zinc, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.

Certaines conditions telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs de l'hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

L'utilisation de posologies mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, peut entraîner une hyperglycémie et une acido-cétose diabétique, pouvant aller jusqu'à la mort.

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale.
Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

L'administration d'insuline lispro aux enfants de moins de 12 ans doit être envisagée uniquement dans le cas d'un bénéfice attendu par rapport à l'insuline rapide.

Association d'Humalog Mix50 avec la pioglitazone :
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog Mix50 est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-$_2$ sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple, l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le mélange d'Humalog Mix50 avec d'autres insulines n'a pas été étudié.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Humalog Mix50 (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général, est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients dans des situations où ces facultés sont de première importance comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier chez ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou chez ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.

L'allergie locale est fréquente (1/100 à <1/10). Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. L'allergie générale, qui est rare (1/10 000 à <1/1 000) mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le

corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls et une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1 000 à < 1/100).

Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.

L'hypoglycémie peut être associée à une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon doivent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.

La prise d'hydrates de carbone et une surveillance peuvent être nécessaires car une hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

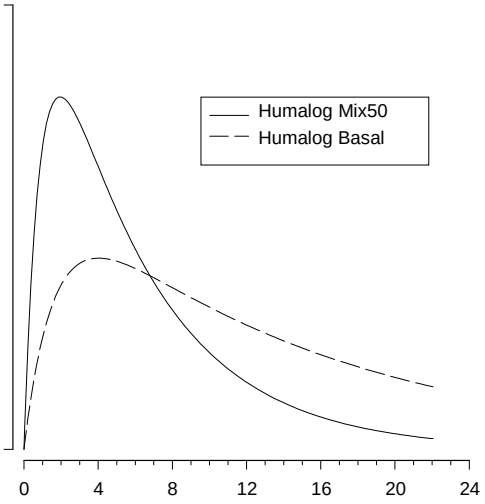
Classe pharmacothérapeutique : Code ATC : A10AD04.
Humalog Mix50 est une suspension prémélangée d'insuline lispro (analogue rapide de l'insuline humaine) et d'insuline lispro protamine en suspension (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire).

L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

L’insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes) permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas) par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas). La rapidité d'action et le pic d'activité précoce de l'insuline lispro sont observés après administration sous-cutanée d'Humalog Mix50. Humalog BASAL a un profil d'activité très proche de celui d'une insuline basale (isophane) sur une durée de 15 heures environ. La figure ci-dessous illustre la pharmacodynamie d'Humalog Mix50 et d’Humalog BASAL.

Activité hypoglycémiante



Temps (heures)

La représentation, ci-dessus, reflète en fonction du temps la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

La réponse glucodynamique à l’insuline lispro n’est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l’insuline lispro et l’insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l’insuline lispro est aussi efficace que l’insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l’insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. La pharmacocinétique de l'insuline lispro protamine en suspension concorde avec celle d'une insuline à action intermédiaire, telle que l'insuline isophane. La pharmacocinétique d'Humalog Mix50 est représentative des propriétés pharmacocinétiques de ses deux composantes. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l’activité des insulines sur l’utilisation du glucose par l’organisme (présentées à la rubrique 5.1).

L’insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l’insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l’insuline lispro et l’insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L’insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapide comparée à l’insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro* comprenant la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comportée de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénécité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sulfate de protamine
Métacrésol [2,20 mg/ml]
Phénol [1,00 mg/ml]
Glycérol
Phosphate disodique heptahydraté
Oxyde de zinc
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH à 7,0-7,8.

6.2. Incompatibilités

Le mélange d'Humalog Mix50 avec d'autres insulines n'a pas été étudié. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Flacons non ouverts
2 ans.

Après première utilisation
28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Flacons non ouverts
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après première utilisation
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) ou à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

La suspension est contenue dans des flacons en verre de type I, fermés par des bouchons en butyle ou halobutyle et sécurisés par des opercules en aluminium. Les bouchons auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone.

1 x 1 flacon d'Humalog Mix50 de 10 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation
Le flacon est à utiliser en association avec une seringue appropriée (marquée 100 UI).

a) Préparation d'une dose

Faire rouler les flacons d'Humalog Mix50 entre les paumes des mains, avant utilisation, afin de bien mélanger la suspension d'insuline jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose. Examiner les flacons régulièrement, et ne pas utiliser la suspension si elle présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond du flacon ou sur les parois, lui donnant un aspect givré.

Humalog Mix50

1. Se laver les mains.

2. S'il s'agit d'un flacon neuf, retirer la capsule de protection en plastique, mais **ne pas** retirer le bouchon.

3. Aspirer dans la seringue un volume d'air égal à celui de la dose prescrite d'Humalog Mix50. Essuyer l'extrémité supérieure du flacon avec un coton imbibé d'alcool. Insérer l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc du flacon d'Humalog Mix50 et injecter l'air dans le flacon.

4. Retourner le flacon et la seringue. Tenir le flacon et la seringue fermement dans une main.

5. En s'assurant que la pointe de l'aiguille se trouve dans la suspension d'Humalog Mix50, aspirer la dose correcte dans la seringue.

6. Avant de retirer l'aiguille du flacon, vérifier que la seringue ne contient pas de bulles d'air qui pourraient réduire la quantité d'Humalog Mix50. Si des bulles sont présentes, tenir la seringue droite et tapoter sur les côtés jusqu'à ce que les bulles d'air remontent. Les chasser à l'aide du piston et aspirer la dose correcte.

7. Retirer l'aiguille du flacon et poser la seringue à plat en s'assurant que rien n'entre en contact avec l'aiguille.

b) Injection d'une dose

1. Choisir un site d'injection.

2. Nettoyer la peau selon les instructions.

3. Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. Piquer et injecter selon les instructions.

4. Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.

5. Jeter la seringue et l'aiguille selon les consignes de sécurité.

6. Les points d'injection doivent varier afin que le même point ne soit pas utilisé approximativement plus d'une fois par mois.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/019

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 avril 1996
Date du dernier renouvellement : 30 avril 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog Mix50 100 UI/ml suspension injectable en cartouche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Humalog Mix50 est une suspension stérile et blanche.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Un ml contient 100 UI (équivalent à 3,5 mg) d'insuline lispro (ADN d'origine recombinante produite par E. Coli). Chaque conditionnement contient 3 ml équivalent à 300 UI d'insuline lispro.

Humalog Mix50 contient 50 % d'insuline lispro en solution et 50 % d'insuline lispro protamine en suspension.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Humalog Mix50 est indiqué pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.

Humalog Mix50 peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Humalog Mix50 peut être administré juste après les repas. Humalog Mix50 doit être administré par injection sous-cutanée stricte. En aucun cas Humalog Mix50 ne doit être administré par voie intraveineuse.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog Mix50, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

La rapidité d'action et le pic d'activité précoce propres à Humalog lui-même sont observés après administration sous-cutanée d'Humalog Mix50. Ceci permet d'administrer une injection d'Humalog Mix50 à un moment proche des repas. La durée d'action de la composante insuline lispro protamine en suspension (basale) dans Humalog Mix50 est proche de celle d'une insuline basale (isophane). L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la

durée d'action d'Humalog Mix50 dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.

Hypoglycémie.

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Ne jamais administrer Humalog Mix50 par voie intraveineuse.

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, isophane, Zinc, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.

Certaines conditions telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs de l'hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

L'utilisation de posologie mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, peut entraîner une hyperglycémie et une acido-cétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale. Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

L'administration d'insuline lispro aux enfants de moins de 12 ans doit être envisagée uniquement dans le cas d'un bénéfice attendu par rapport à l'insuline rapide.

Association d'Humalog Mix50 avec la pioglitazone :
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog Mix50 est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-$_2$ sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple : l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le mélange d'Humalog Mix50 avec d'autres insulines n'a pas été étudié.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Humalog Mix50 (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général, est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients dans des situations où ces facultés sont de première importance comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier chez ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou chez ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.

L'allergie locale est fréquente (1/100 à <1/10). Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. L'allergie générale, qui est rare (1/10 000 à <1/1 000) mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le

corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls ou une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1 000 à < 1/100).

Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.

L'hypoglycémie peut être associée à une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon doivent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.

La prise prolongée d'hydrates de carbone et une surveillance peuvent être nécessaires car une hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

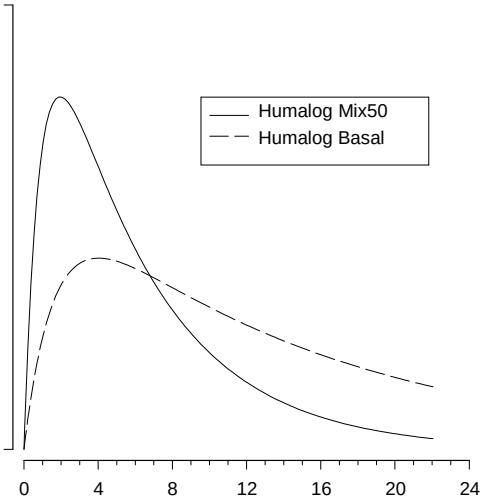
Classe pharmacothérapeutique : Code ATC : A10AD04.
Humalog Mix50 est une suspension prémélangée d'insuline lispro (analogue rapide de l'insuline humaine) et d'insuline lispro protamine en suspension (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire).

L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

L’insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes) permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas) par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas). La rapidité d'action et le pic d'activité précoce de l'insuline lispro sont observés après administration sous-cutanée d'Humalog Mix50. Humalog BASAL a un profil d'activité très proche de celui d'une insuline basale (isophane) sur une durée de 15 heures environ. La figure ci-dessous illustre la pharmacodynamie d'Humalog Mix50 et d’Humalog BASAL.

Activité hypoglycémiante



Temps (heures)

La représentation ci-dessus reflète en fonction du temps la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

La réponse glucodynamique à l’insuline lispro n’est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l’insuline lispro et l’insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l’insuline lispro est aussi efficace que l’insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l’insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. La pharmacocinétique de l'insuline lispro protamine en suspension concorde avec celle d'une insuline à action intermédiaire, telle que l'insuline isophane. La pharmacocinétique d'Humalog Mix50 est représentative des propriétés pharmacocinétiques de ses deux composantes. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l’activité des insulines sur l’utilisation du glucose par l’organisme (présentées à la rubrique 5.1).

L’insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l’insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l’insuline lispro et l’insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L’insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapide comparée à l’insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro* comprenant la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comporté de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénécité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sulfate de protamine
Métacrésol [2,20 mg/ml]
Phénol [1,00 mg/ml]
Glycérol
Phosphate disodique heptahydraté
Oxyde de zinc
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH à 7,0 – 7,8.

6.2. Incompatibilités

Le mélange d'Humalog Mix50 avec d'autres insulines n'a pas été étudié. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Cartouche non utilisée
3 ans.

Après insertion de la cartouche
28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Cartouche non utilisée
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Après insertion de la cartouche
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas réfrigérer. Le stylo avec la cartouche à l'intérieur ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

La suspension est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par des bouchons en butyle ou halobutyle et des têtes de piston et sécurisées par des opercules en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

1 x 5 cartouches d'Humalog Mix50 3 ml pour un stylo de 3 ml.
2 x 5 cartouches d'Humalog Mix50 3 ml pour un stylo de 3 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation
Les cartouches d'Humalog Mix50 sont à utiliser avec un stylo injecteur marqué CE, ainsi que recommandé dans la documentation fournie par le fabricant du stylo injecteur.

a) Préparation d'une dose

Faites rouler les cartouches d'Humalog Mix50 10 fois entre les paumes des mains et renversez les à 180° 10 fois, immédiatement avant leur utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension, jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si cet aspect n'est pas obtenu, répéter la procédure ci-dessus, jusqu'à ce que le contenu de la cartouche soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose.

Examiner les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré.

Les cartouches d'Humalog Mix50 ne sont pas conçues pour la réalisation d'un mélange avec d'autres insulines. Les cartouches vides ne peuvent être réutilisées.

La description qui suit est d'ordre général. Les instructions particulières du fabricant pour chaque stylo injecteur doivent être suivies pour charger la cartouche, fixer l'aiguille et pratiquer l'injection d'insuline.

b) Injection d'une dose

1. Se laver les mains.

2. Choisir un site d'injection.

3. Nettoyer la peau selon les instructions.

4. Retirer le capuchon de l'aiguille.

5. Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. Piquer selon les instructions.

6. Appuyer sur le bouton.

7. Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.

8. A l'aide du capuchon extérieur de l'aiguille, dévisser l'aiguille et la jeter selon les consignes de sécurité.

9. Les points d'injection doivent varier afin que le même point ne soit pas utilisé approximativement plus d'une fois par mois.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/006	5 cartouches d'Humalog Mix50 3 ml pour un stylo de 3 ml.
EU/1/96/007/025	Emballage multiple de 2 boîtes de 5 cartouches d'Humalog Mix50 3 ml pour un stylo de 3 ml.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 avril 1996
Date du dernier renouvellement : 30 avril 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog BASAL 100 UI/ml suspension injectable en cartouche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Humalog BASAL est une suspension stérile et blanche.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Un ml contient 100 UI (équivalent à 3,5 mg) d'insuline lispro (ADN d'origine recombinante produite par E. Coli). Chaque conditionnement contient 3 ml équivalent à 300 UI d'insuline lispro.

Humalog BASAL contient de l'insuline lispro protamine en suspension.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Humalog BASAL est indiqué pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.

Humalog BASAL peut être mélangé ou administré en association avec Humalog. Humalog BASAL doit être administré par injection sous-cutanée stricte. En aucun cas Humalog BASAL ne doit être administré par voie intraveineuse.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog BASAL, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

Humalog BASAL a un profil d'activité très proche de celui d'une insuline basale (isophane) sur une durée de 15 heures environ. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée d'action d'Humalog BASAL dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.

Hypoglycémie.

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Ne jamais administrer Humalog BASAL par voie intraveineuse.

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, isophane, Zinc, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.

Certaines conditions telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs de l'hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

L'utilisation de posologie mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, peut entraîner une hyperglycémie et une acido-cétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale.
Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

L'administration d'insuline lispro aux enfants de moins de 12 ans doit être envisagée uniquement dans le cas d'un bénéfice attendu par rapport à l'insuline rapide.

Association d'Humalog BASAL avec la pioglitazone :
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog BASAL est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-$_2$ sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple, l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le mélange d'Humalog BASAL avec des insulines autres qu'Humalog n'a pas été étudié.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Humalog BASAL (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général, est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients dans des situations où ces facultés sont de première importance comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier chez ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou chez ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.

L'allergie locale est fréquente (1/100 à <1/10). Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. L'allergie générale, qui est rare (1/10 000 à <1/1 000) mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls ou une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1 000 à < 1/100).

Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.

L'hypoglycémie peut être associée à une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon doivent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.

La prise prolongée d'hydrates de carbone et une surveillance peuvent être nécessaires car une hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analogue de l'insuline humaine à action Intermédiaire. Code ATC : A10AC04.

L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

Humalog BASAL a un profil d'activité très proche de celui d'une insuline basale (isophane) sur une durée de 15 heures environ.

La réponse glucodynamique à l'insuline lispro n'est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l’insuline lispro est aussi efficace que l’insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Humalog BASAL a un profil d'absorption prolongée, le pic sanguin d'insuline étant atteint 6 heures environ après l'administration. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l’activité des insulines sur l’utilisation du glucose par l’organisme.

L’insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l’insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l’insuline lispro et l’insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L’insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapide comparée à l’insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro* comprenant la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l’insuline lispro s'est comporté de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l’insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénécité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sulfate de protamine
Métacrésol [1,76 mg/ml]
Phénol [0,80 mg/ml]
Glycérol
Phosphate disodique heptahydraté
Oxyde de zinc
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l’ajustement du pH à 7,0 – 7,8.

6.2. Incompatibilités

Le mélange d'Humalog BASAL avec des insulines autres qu’Humalog n'a pas été étudié. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec des médicaments autres que Humalog.

6.3. Durée de conservation

Cartouche non utilisée
2 ans.

Après insertion de la cartouche
21 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Cartouche non utilisée
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Après insertion de la cartouche
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas réfrigérer. Le stylo avec la cartouche à l'intérieur ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

La suspension est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par des bouchons en butyle ou halobutyle et des têtes de piston et sécurisées par des opercules en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traitées par une émulsion de diméthicone ou de silicone.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

1 x 5 cartouches d'Humalog BASAL 3 ml pour un stylo de 3 ml.
2 x 5 cartouches d'Humalog BASAL 3 ml pour un stylo de 3 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation
Les cartouches d'Humalog BASAL sont à utiliser avec un stylo injecteur marqué CE, ainsi que recommandé dans la documentation fournie par le fabricant du stylo injecteur.

a) Préparation d'une dose

Faites rouler les cartouches d'Humalog BASAL 10 fois entre les paumes des mains et renversez les à 180° 10 fois, immédiatement avant leur utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension, jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si cet aspect n'est pas obtenu, répéter la procédure ci-dessus, jusqu'à ce que le contenu de la cartouche soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose.

Examiner les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré.

Les cartouches d'Humalog BASAL ne sont pas conçues pour la réalisation d'un mélange avec d'autres insulines. Les cartouches vides ne peuvent être réutilisées.

La description qui suit est d'ordre général. Les instructions particulières du fabricant pour chaque stylo injecteur doivent être suivies pour charger la cartouche, fixer l'aiguille et pratiquer l'injection d'insuline.

b) Injection d'une dose

1. Se laver les mains.

2. Choisir un site d'injection.

3. Nettoyer la peau selon les instructions.

4. Retirer le capuchon de l'aiguille.

5. Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. Piquer selon les instructions.

6. Appuyer sur le bouton.

7. Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.

8. A l'aide du capuchon extérieur de l'aiguille, dévisser l'aiguille et la jeter selon les consignes de sécurité.

9. Les points d'injection doivent varier afin que le même point ne soit pas utilisé approximativement plus d'une fois par mois.

c) Mélange d'insulines

Ne pas mélanger de l'insuline en flacon avec de l'insuline en cartouche. Voir rubrique 6.2.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/010	1 boîte de 5 cartouches d'Humalog BASAL 3 ml pour un stylo de 3 ml
EU/1/96/007/029	Emballage multiple de 2 boîtes de 5 cartouches d'Humalog BASAL 3 ml pour un stylo de 3 ml.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 avril 1996
Date du dernier renouvellement : 30 avril 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog 100 UI/ml KwikPen, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Humalog KwikPen est une solution aqueuse stérile, limpide et incolore.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Un ml contient 100 UI (équivalent à 3,5 mg) d'insuline lispro (ADN d'origine recombinante produite par E. Coli). Chaque conditionnement contient 3 ml équivalent à 300 UI d'insuline lispro.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. Humalog KwikPen est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.

Humalog peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Humalog peut être administré juste après les repas. Humalog doit être administré par injection sous-cutanée ou par pompe externe sous-cutanée (voir rubrique 4.2) mais peut, également, bien que ce ne soit pas conseillé, être administré par injection intramusculaire. Si nécessaire, Humalog peut également être administré par voie intraveineuse, par exemple, en vue de contrôler le taux de glucose dans le sang en cas d'acido-cétose, de maladie aiguë ou en période opératoire ou post-opératoire.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog KwikPen, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

Après administration sous-cutanée, Humalog KwikPen agit rapidement et possède une durée d'action (2 à 5 heures) plus courte que l'insuline rapide. Cette rapidité d'action permet d'administrer une injection d'Humalog (ou dans le cas d'une administration sous-cutanée continue, un bolus d'Humalog) très peu de temps avant ou après le repas. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre ou à différents moments chez le même sujet. Le début d'action, plus rapide comparé à l'insuline humaine rapide, est maintenu indépendamment du site

d’injection. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée d'action d'Humalog KwikPen dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

Humalog peut être utilisé en association avec une insuline de plus longue durée d'action ou les sulfamides hypoglycémiants, sur les conseils du médecin.

Utilisation d'Humalog dans une pompe à injection d'insuline :
Seules certaines pompes à insuline disposant d’un marquage CE peuvent être utilisées avec l'insuline lispro. Avant toute perfusion d’insuline lispro, consultez les instructions du fabricant afin de vous assurer que la pompe peut être utilisée. Lisez et suivez les instructions qui accompagnent la pompe. Utilisez le réservoir et le cathéter adaptés à la pompe. Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d’information jointe au matériel de perfusion. En cas d'épisode hypoglycémique, la perfusion doit être arrêtée jusqu'à ce que l'épisode soit résolu. Si vous constatez une hypoglycémie répétée ou importante, signalez-le à votre médecin et envisagez de diminuer ou d'arrêter votre injection d'insuline. Un dysfonctionnement de la pompe ou l'obstruction du matériel d'injection peuvent conduire à une augmentation rapide de la glycémie. Si vous suspectez un arrêt du débit d'insuline, suivez les instructions portées dans la notice de la pompe et si nécessaire, contactez votre médecin. En cas d'utilisation avec une pompe à insuline, Humalog ne doit pas être mélangé avec une autre insuline.

Administration de l’insuline par voie intraveineuse :
L’injection d’insuline par voie intraveineuse doit être réalisée selon les pratiques cliniques courantes liées aux injections intraveineuses, par exemple, par le biais d’un bolus ou d’une perfusion. Un contrôle fréquent de la glycémie est nécessaire.
Les préparations pour perfusion à une concentration comprise entre 0,1 UI/ml et 1,0 UI/ml d’insuline lispro diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % ou du dextrose à 5 % restent stables 48 heures à température ambiante. Il est recommandé d’amorcer le système avant de commencer la perfusion au patient.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.

Hypoglycémie.

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Le transfert d’un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, isophane, Zinc, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie. Pour les insulines d'action rapide, les patients recevant également une insuline basale doivent optimiser les doses des deux insulines pour obtenir un bon contrôle glycémique tout au long de la journée, particulièrement la nuit et à jeun.

Certaines conditions telles qu’un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs de l’hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

L'utilisation de posologies mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, peut entraîner une hyperglycémie et une acido-cétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale. Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie. Une conséquence de la pharmacodynamie de l'analogue rapide de l'insuline par rapport à l'insuline humaine rapide est que si une hypoglycémie survient, elle peut survenir très peu de temps après l'injection.

Humalog doit être utilisé chez les enfants, de préférence à l'insuline rapide, uniquement lorsque la rapidité d'action d'Humalog peut être bénéfique. Par exemple, dans le choix du moment de l'injection par rapport aux repas.

Association d'Humalog avec la pioglitazone :
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-$_2$ sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).
Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple, l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Humalog KwikPen (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients dans des situations où ces facultés sont de première importance comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier chez ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou chez ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.

L'allergie locale est fréquente (1/100 à <1/10). Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. L'allergie générale, qui est rare (1/10 000 à <1/1 000) mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls ou une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Une lipodystrophie au site d'injection est peu fréquente (1/1 000 à < 1/100).

Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.

L'hypoglycémie peut se manifester par une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres sucres, ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera

suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon peuvent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.

La prise prolongée d'hydrates de carbone et une surveillance peuvent être nécessaires car une hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analogue rapide de l'insuline humaine, code ATC : A10AB04

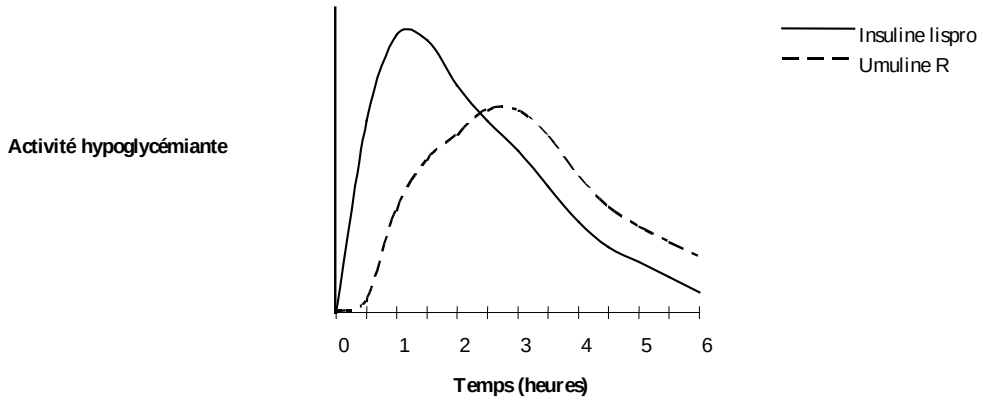
L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ; ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

L'insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes), permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas) par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas). L'insuline lispro agit rapidement et possède une durée d'action plus courte (2 à 5 heures) que l'insuline rapide.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré une hyperglycémie postprandiale diminuée avec l'insuline lispro comparé à l'insuline humaine rapide.

Comme pour toutes les préparations d'insuline, l'évolution dans le temps de l'action de l'insuline lispro peut varier d'un sujet à l'autre ou à différents moments chez un même sujet et dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Le schéma suivant montre le profil d'activité type, après injection sous-cutanée.



La représentation, ci-dessus, reflète en fonction du temps la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

Des études cliniques ont été conduites chez les enfants (61 patients âgés de 2 à 11 ans) et chez les enfants et adolescents (481 patients âgés de 9 à 19 ans), comparant l'insuline lispro à l'insuline humaine rapide. Le profil pharmacodynamique de l'insuline lispro chez les enfants est similaire à celui observé chez les adultes.

Administré par pompe à perfusion sous-cutanée, le traitement par insuline lispro a permis d'obtenir des taux d'hémoglobine glycosylée plus bas comparé à l'insuline rapide. Dans une étude en double aveugle, cross-over, la réduction des taux d'hémoglobine glycosylée après 12 semaines de traitement était de 0,37 % pour l'insuline lispro et de 0,03 % pour l'insuline rapide (p = 0,004).

Chez les patients diabétiques de type 2 traités avec des doses maximales de sulfamides hypoglycémiants, les études ont montré que l'association avec l'insuline lispro réduisait significativement les taux d'hémoglobine glycosylée comparativement aux sulfamides hypoglycémiants utilisés seuls. La diminution de l'HbA1c devrait aussi être attendue avec les autres insulines comme par exemple l'insuline rapide humaine ou l'insuline isophane.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré un nombre réduit d'épisodes d'hypoglycémie nocturne avec l'insuline lispro comparé à l'insuline humaine rapide. Dans quelques études, la réduction de l'hypoglycémie nocturne était aussi associée avec une augmentation du nombre d'épisodes hypoglycémiques durant la journée.

La réponse glucodynamique à l'insuline lispro n'est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l'insuline lispro est aussi efficace que l'insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l'activité des insulines sur l'utilisation du glucose par l'organisme (présentées à la rubrique 5.1).

L'insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L'insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro,* y compris la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comportée de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénécité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Métacrésol [3,15 mg/ml]
Glycérol
Phosphate disodique heptahydraté
Oxyde de zinc
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH à 7,0 –7,8.

6.2. Incompatibilités

Humalog ne doit pas être mélangé avec des insulines produites par d'autres fabricants ou avec des préparations d'insuline d'origine animale.

6.3. Durée de conservation

Stylos préremplis non utilisés
3 ans.

Après première utilisation
28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Stylos préremplis non utilisés
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Après première utilisation
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas réfrigérer. Le stylo prérempli ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

La solution est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par un bouchon et un joint de piston en butyle ou halobutyle, le bouchon étant sécurisé par un opercule en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone. Les cartouches de 3 ml sont scellées dans un stylo injecteur jetable, appelé « KwikPen ». Les aiguilles ne sont pas fournies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

1 x 5 stylos de 3 ml Humalog 100 UI/ml KwikPen.
2 x 5 stylos de 3 ml Humalog 100 UI/ml KwikPen.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation
Examiner la solution d'Humalog. Elle doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser la solution d'Humalog si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elle présente des particules visibles.

a) Manipulation du stylo prérempli

Avant d’utiliser le stylo KwikPen, lire attentivement le manuel d’utilisation inclus dans la notice d’information de l’utilisateur. Le stylo KwikPen doit être utilisé selon les recommandations du manuel d’utilisation.

b) Mélange d'insulines

Ne pas mélanger de l'insuline en flacon avec de l'insuline en cartouche. Voir rubrique 6.2.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/031	5 stylos de 3 ml Humalog 100 UI/ml KwikPen.
EU/1/96/007/032	Emballage multiple de 2 boîtes de 5 stylos de 3 ml Humalog 100 UI/ml KwikPen.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 30 avril 1996
Date du dernier renouvellement : 30 avril 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog Mix25 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Humalog Mix25 est une suspension stérile et de couleur blanche.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Un ml contient 100 UI (équivalent à 3,5 mg) d'insuline lispro (ADN d'origine recombinante produite par E. Coli). Chaque conditionnement contient 3 ml équivalent à 300 UI d'insuline lispro.

Humalog Mix25 contient 25 % d'insuline lispro en solution et 75 % d'insuline lispro protamine en suspension.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Humalog Mix25 est indiqué pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.

Humalog Mix25 peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Humalog Mix25 peut être administré juste après les repas. Humalog Mix25 doit être administré par injection sous-cutanée stricte. En aucun cas Humalog Mix25 ne doit être administré par voie intraveineuse.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog Mix25, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

La rapidité d'action et le pic d'activité précoce propres à Humalog lui-même sont observés après administration sous-cutanée d'Humalog Mix25. Ceci permet d'administrer une injection d'Humalog Mix25 à un moment proche des repas. La durée d'action de la composante insuline lispro protamine en suspension (basale) dans Humalog Mix25 est proche de celle d'une insuline basale (isophane).

L’évolution dans le temps de l’action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée d'action d'Humalog Mix25 dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.

Hypoglycémie.

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Ne jamais administrer Humalog Mix25 par voie intraveineuse.

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, isophane, Zinc, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.

Certaines conditions telles qu’un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs de l’hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

L'utilisation de posologies mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, peut entraîner une hyperglycémie et une acido-cétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale. Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d’une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l’élimination de l’insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l’augmentation de l’insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

L’administration d’insuline lispro aux enfants de moins de 12 ans doit être envisagée uniquement dans le cas d’un bénéfice attendu par rapport à l’insuline rapide.

Association d’Humalog Mix25 avec la pioglitazone :
Des cas d’insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l’insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d’insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog Mix25 est envisagé. Dans ce cas, l’apparition de signes et symptômes d’insuffisance cardiaque, d’une prise de poids et d’œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-$_2$ sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple, l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le mélange d'Humalog Mix25 avec d'autres insulines n'a pas été étudié.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Humalog Mix25 KwikPen (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général, est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients dans des situations où ces facultés sont de première importance comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier chez ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou chez ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.

L'allergie locale est fréquente (1/100 à <1/10). Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. L'allergie générale, qui est rare (1/10 000 à <1/1 000) mais potentiellement plus grave, correspond à

une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls ou une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Une lipodystrophie au site d'injection est peu fréquente (1/1 000 à < 1/100).

Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.

L'hypoglycémie peut être associée à une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon doivent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.

La prise prolongée d'hydrates de carbone et une surveillance peuvent être nécessaires car une hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :
Humalog Mix25 est une suspension prémélangée d'insuline lispro (analogue rapide de l'insuline humaine) et d'insuline lispro protamine en suspension (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire). Code ATC : A10AD04.

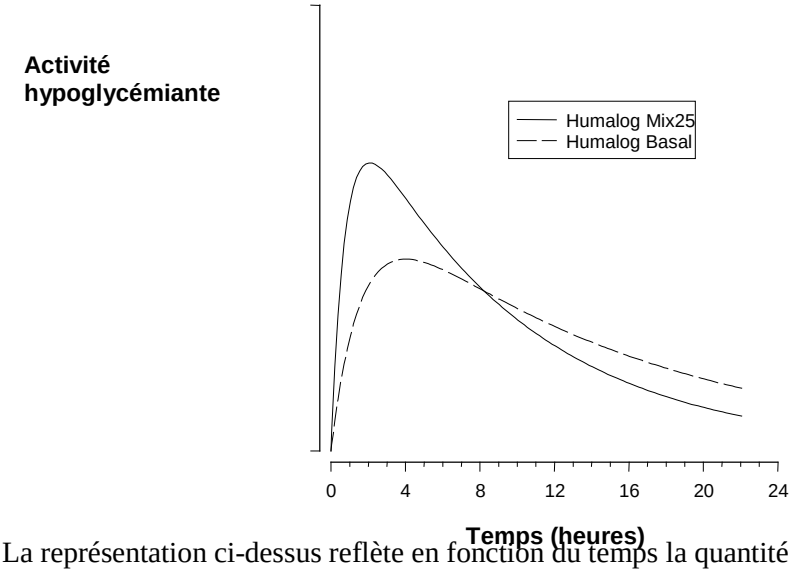
L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

L’insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes) permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas) par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas). La rapidité d'action et le pic d'activité précoce de l'insuline lispro sont observés après administration sous-cutanée d'Humalog Mix25. Humalog BASAL a un profil d'activité très proche de celui d'une insuline basale (isophane) sur une durée de 15 heures environ.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré une hyperglycémie postprandiale diminuée avec Humalog Mix25 comparé à l’insuline humaine pré-mélangée 30/70. Dans une étude clinique, il y a eu une faible (0,38 mmol/l) augmentation de la glycémie durant la nuit (3 heures).

La figure ci-dessous illustre la pharmacodynamie d'Humalog Mix25 et d’Humalog BASAL.



La représentation ci-dessus reflète en fonction du temps la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

La réponse glucodynamique à l’insuline lispro n’est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l’insuline lispro et l’insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l’insuline lispro est aussi efficace que l’insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

Dans deux études cliniques d’une durée de 8 mois en ouvert et en crossover, des patients diabétiques de type 2 qui n’avaient jamais été traités par de l’insuline ou qui étaient déjà traités par de l’insuline en une ou deux injections, ont reçu soit un traitement par Humalog Mix25 pendant 4 mois (2 fois par jour en association avec de la metformine) soit un traitement par insuline glargine pendant 4 mois (1 fois par jour en association avec de la metformine) selon une séquence randomisée. Des informations détaillées sont disponibles dans le tableau ci-dessous.

	Patients n'ayant jamais été traités par de l'insuline n = 78	**Patients déjà traités par de l'insuline** n = 97
Dose quotidienne moyenne d'insuline à la fin de l'étude	0,63 U/kg	0,42 U/kg
Réduction de l'Hémoglobine A1c[1]	1,30 % (moyenne à l'inclusion = 8,7 %)	1,00 % (moyenne à l'inclusion = 8,5 %)
Réduction de la moyenne combinant les glycémies post-prandiales du matin et du soir[1]	3,46 mM	2,48 mM
Réduction de la glycémie à jeun moyenne[1]	0,55 mM	0,65 mM
Incidence des hypoglycémies à la fin de l'étude	25 %	25 %
Prise de poids[2]	2,33 kg	0,96 kg

[1] entre l'inclusion et la fin du traitement par Humalog Mix25

[2] chez les patients randomisés dans le bras Humalog Mix25 pendant la première période de crossover

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. La pharmacocinétique de l'insuline lispro protamine en suspension concorde avec celle d'une insuline à action intermédiaire, telle que l'insuline isophane. La pharmacocinétique d'Humalog Mix25 est représentative des propriétés pharmacocinétiques de ses deux composantes. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l'activité des insulines sur l'utilisation du glucose par l'organisme (présentées à la rubrique 5.1).

L'insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L'insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro* comprenant la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comportée de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénécité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sulfate de protamine
Métacrésol [1,76 mg/ml]
Phénol [0,80 mg/ml]

Glycérol
Phosphate disodique heptahydraté
Oxyde de zinc
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH à 7,0 – 7,8.

6.2. Incompatibilités

Le mélange d'Humalog Mix25 avec d'autres insulines n'a pas été étudié. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Stylos préremplis non utilisés
3 ans.

Après première utilisation
28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Stylos préremplis non utilisés
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Après première utilisation
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas réfrigérer. Le stylo prérempli ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

La suspension est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par un bouchon et un joint de piston en halobutyle, le bouchon étant sécurisé par un opercule en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone. Les cartouches de 3 ml sont intégrées dans un stylo injecteur jetable, appelé " KwikPen ". Les aiguilles ne sont pas fournies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

1 x 5 stylos de 3 ml Humalog Mix25 100 UI/ml KwikPen.
2 x 5 stylos de 3 ml Humalog Mix25 100 UI/ml KwikPen.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation
Faire rouler le stylo KwikPen 10 fois entre les paumes des mains et le retourner 10 fois à 180°, immédiatement avant son utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension, jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si tel n'est pas le cas, répéter la procédure ci-dessus jusqu'à ce que le contenu soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose.

Examiner les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré.

Manipulation du stylo prérempli
Avant d'utiliser le stylo KwikPen, lire attentivement le manuel d'utilisation inclus dans la notice d'information de l'utilisateur. Le stylo KwikPen doit être utilisé selon les recommandations du manuel d'utilisation.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/033	5 stylos de 3 ml Humalog Mix25 100 UI/ml KwikPen.
EU/1/96/007/034	Emballage multiple de 2 boîtes de 5 stylos de 3 ml Humalog Mix25 100 UI/ml KwikPen.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 avril 1996
Date du dernier renouvellement : 30 avril 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog Mix50 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Humalog Mix50 est une suspension stérile et de couleur blanche.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Un ml contient 100 UI (équivalent à 3,5 mg) d'insuline lispro (ADN d'origine recombinante produite par E. Coli). Chaque conditionnement contient 3 ml équivalent à 300 UI d'insuline lispro.

Humalog Mix50 contient 50 % d'insuline lispro en solution et 50 % d'insuline lispro protamine en suspension.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Humalog Mix50 est indiqué pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.

Humalog Mix50 peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Humalog Mix50 peut être administré juste après les repas. Humalog Mix50 doit être administré par injection sous-cutanée stricte. En aucun cas Humalog Mix50 ne doit être administré par voie intraveineuse.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog Mix50, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

La rapidité d'action et le pic d'activité précoce propres à Humalog lui-même sont observés après administration sous-cutanée d'Humalog Mix50. Ceci permet d'administrer une injection d'Humalog Mix50 à un moment proche des repas. La durée d'action de la composante insuline lispro protamine en suspension (basale) dans Humalog Mix50 est proche de celle d'une insuline basale (isophane). L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la

durée d'action d'Humalog Mix50 dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.

Hypoglycémie.

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Ne jamais administrer Humalog Mix50 par voie intraveineuse.

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, isophane, Zinc, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.

Certaines conditions telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs de l'hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

L'utilisation de posologies mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, peut entraîner une hyperglycémie et une acido-cétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale. Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

L'administration d'insuline lispro aux enfants de moins de 12 ans doit être envisagée uniquement dans le cas d'un bénéfice attendu par rapport à l'insuline rapide.

Association d'Humalog Mix50 avec la pioglitazone :
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog Mix50 est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-$_2$ sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple, l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le mélange d'Humalog Mix50 avec d'autres insulines n'a pas été étudié.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Humalog Mix50 KwikPen (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général, est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients dans des situations où ces facultés sont de première importance comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier chez ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou chez ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.

L'allergie locale est fréquente (1/100 à <1/10). Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. L'allergie générale, qui est rare (1/10 000 à <1/1 000) mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le

corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls ou une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Une lipodystrophie au site d'injection est peu fréquente (1/1 000 à < 1/100).

Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.

L'hypoglycémie peut être associée à une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon doivent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.

La prise prolongée d'hydrates de carbone et une surveillance peuvent être nécessaires car une hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

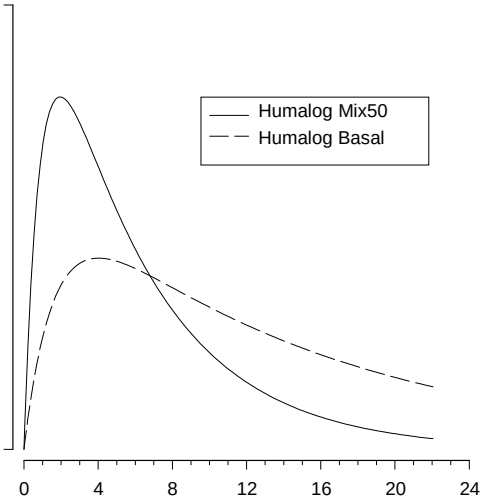
Classe pharmacothérapeutique :
Humalog Mix50 est une suspension prémélangée d'insuline lispro (analogue rapide de l'insuline humaine) et d'insuline lispro protamine en suspension (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire). Code ATC : A10AD04.

L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

L’insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes) permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas) par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas). La rapidité d'action et le pic d'activité précoce de l'insuline lispro sont observés après administration sous-cutanée d'Humalog Mix50. Humalog BASAL a un profil d'activité très proche de celui d'une insuline basale (isophane) sur une durée de 15 heures environ. La figure ci-dessous illustre la pharmacodynamie d'Humalog Mix50 et d’Humalog BASAL.

Activité hypoglycémiante



Temps (heures)

La représentation ci-dessus reflète en fonction du temps la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

La réponse glucodynamique à l’insuline lispro n’est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l’insuline lispro et l’insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l’insuline lispro est aussi efficace que l’insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l’insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. La pharmacocinétique de l'insuline lispro protamine en suspension concorde avec celle d'une insuline à action intermédiaire, telle que l'insuline isophane. La pharmacocinétique d'Humalog Mix50 est représentative des propriétés pharmacocinétiques de ses deux composantes. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l’activité des insulines sur l’utilisation du glucose par l’organisme (présentées à la rubrique 5.1).

L’insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l’insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l’insuline lispro et l’insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L’insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapide comparée à l’insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro* comprenant la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comportée de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénécité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sulfate de protamine
Métacrésol [2,20 mg/ml]
Phénol [1,00 mg/ml]
Glycérol
Phosphate disodique heptahydraté
Oxyde de zinc
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH à 7,0 – 7,8.

6.2. Incompatibilités

Le mélange d'Humalog Mix50 avec d'autres insulines n'a pas été étudié. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Stylos préremplis non utilisés
3 ans.

Après première utilisation
28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Stylos préremplis non utilisés
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Après première utilisation
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas réfrigérer. Le stylo prérempli ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

La suspension est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par un bouchon et un joint de piston en halobutyle, le bouchon étant sécurisé par un opercule en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone. Les cartouches de 3 ml sont intégrées dans un stylo injecteur jetable, appelé " KwikPen ". Les aiguilles ne sont pas fournies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

1 x 5 stylos de 3 ml Humalog Mix50 100 UI/ml KwikPen.
2 x 5 stylos de 3 ml Humalog Mix50 100 UI/ml KwikPen.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation
Faire rouler le stylo KwikPen 10 fois entre les paumes des mains et le retourner 10 fois à 180°, immédiatement avant son utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension, jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si tel n'est pas le cas, répéter la procédure ci-dessus jusqu'à ce que le contenu soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose.

Examiner les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré.

Manipulation du stylo prérempli
Avant d'utiliser le stylo KwikPen, lire attentivement le manuel d'utilisation inclus dans la notice d'information de l'utilisateur. Le stylo KwikPen doit être utilisé selon les recommandations du manuel d'utilisation.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, 3991RA Houten, Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/035	5 stylos de 3 ml Humalog Mix50 100 UI/ml KwikPen.
EU/1/96/007/036	Emballage multiple de 2 boîtes de 5 stylos de 3 ml Humalog Mix50 100 UI/ml KwikPen.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 avril 1996
Date du dernier renouvellement : 30 avril 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog BASAL 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Humalog BASAL est une suspension stérile et de couleur blanche.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Un ml contient 100 UI (équivalent à 3,5 mg) d'insuline lispro (ADN d'origine recombinante produite par E. Coli). Chaque conditionnement contient 3 ml équivalent à 300 UI d'insuline lispro.

Humalog BASAL contient de l'insuline lispro protamine en suspension.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Humalog BASAL est indiqué pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.

Humalog BASAL peut être administré en association avec Humalog. Humalog BASAL doit être administré par injection sous-cutanée stricte. En aucun cas Humalog BASAL ne doit être administré par voie intraveineuse.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog BASAL, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

Humalog BASAL a un profil d'activité très proche de celui de l'insuline basale (isophane) sur une durée de 15 heures environ. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée d'action d'Humalog BASAL dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.

Hypoglycémie.

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Ne jamais administrer Humalog BASAL par voie intraveineuse.

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, isophane, Zinc, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.

Certaines conditions telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs de l'hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

L'utilisation de posologies mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, peut entraîner une hyperglycémie et une acido-cétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale. Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

L'administration d'insuline lispro aux enfants de moins de 12 ans doit être envisagée uniquement dans le cas d'un bénéfice attendu par rapport à l'insuline rapide.

<u>Association d'Humalog BASAL avec la pioglitazone</u> :
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog BASAL est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-$_2$ sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple, l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le mélange d'Humalog BASAL avec des insulines autres qu'Humalog n'a pas été étudié.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Humalog BASAL 100 UI/ml KwikPen (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général, est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients dans des situations où ces facultés sont de première importance comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier chez ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou chez ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.

L'allergie locale est fréquente (1/100 à <1/10). Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. L'allergie générale, qui est rare (1/10 000 à <1/1 000) mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls ou une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Une lipodystrophie au site d'injection est peu fréquente (1/1 000 à < 1/100).

Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.

L'hypoglycémie peut être associée à une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon doivent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.

La prise prolongée d'hydrates de carbone et une surveillance peuvent être nécessaires car une hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire, code ATC : A10AC04.

L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

Humalog BASAL a un profil d'activité très proche de celui de l'insuline basale (isophane) sur une durée de 15 heures environ.

La réponse glucodynamique à l'insuline lispro n'est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l’insuline lispro est aussi efficace que l’insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Humalog BASAL a un profil d'absorption prolongée, le pic sanguin d'insuline étant atteint 6 heures environ après l'administration. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l’activité des insulines sur l’utilisation du glucose par l’organisme.

L’insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l’insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l’insuline lispro et l’insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L’insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapide comparée à l’insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro* comprenant la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l’insuline lispro s'est comportée de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l’insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénécité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sulfate de protamine
Métacrésol [1,76 mg/ml]
Phénol [0,80 mg/ml]
Glycérol
Phosphate disodique heptahydraté
Oxyde de zinc
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l’ajustement du pH à 7,0 – 7,8.

6.2. Incompatibilités

Le mélange d'Humalog BASAL avec des insulines autres qu’Humalog n'a pas été étudié. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec des médicaments autres que Humalog.

6.3. Durée de conservation

Stylos préremplis non utilisés
2 ans.

Après première utilisation
21 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Stylos préremplis non utilisés
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Après première utilisation
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas réfrigérer. Le stylo prérempli ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

La suspension est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par un bouchon et un joint de piston en halobutyle, le bouchon étant sécurisé par un opercule en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone. Les cartouches de 3 ml sont intégrées dans un stylo injecteur jetable, appelé "KwikPen". Les aiguilles ne sont pas fournies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

1 x 5 stylos de 3 ml Humalog BASAL 100 UI/ml KwikPen.
2 x 5 stylos de 3 ml d'Humalog BASAL 100 UI/ml KwikPen.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation
Faire rouler le stylo KwikPen 10 fois entre les paumes des mains et le retourner 10 fois à 180°, immédiatement avant son utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension, jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si tel n'est pas le cas, répéter la procédure ci-dessus, jusqu'à ce que le contenu soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose.

Examiner les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré.

Manipulation du stylo prérempli
Avant d'utiliser le stylo KwikPen, lire attentivement le manuel d'utilisation inclus dans la notice d'information de l'utilisateur. Le stylo KwikPen doit être utilisé selon les recommandations du manuel d'utilisation.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/037	1 boîte de 5 stylos de 3 ml Humalog BASAL 100 UI/ml KwikPen.
EU/1/96/007/038	Emballage multiple de 2 boîtes de 5 stylos de 3 ml d'Humalog BASAL 100 UI/ml KwikPen.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 avril 1996
Date du dernier renouvellement : 30 avril 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog 200 UI/ml, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution contient 200 unités (équivalent à 6,9 mg) d'insuline lispro*. Chaque stylo contient 600 unités d'insuline lispro dans une solution de 3 ml.

*Produite par *E. Coli* par la technologie de l'ADN recombinant.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable. KwikPen.
Solution aqueuse, limpide, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des adultes atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. Humalog 200 UI/ml KwikPen est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie
La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.

Humalog peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Humalog peut être administré juste après les repas.

Après administration sous-cutanée, Humalog agit rapidement et possède une durée d'action (2 à 5 heures) plus courte que l'insuline rapide. Cette rapidité d'action permet d'administrer une injection d'Humalog très peu de temps avant ou après le repas. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre ou à différents moments chez le même sujet. Le début d'action, plus rapide comparé à l'insuline humaine rapide, est maintenu indépendamment du site d'injection. La durée d'action d'Humalog dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

Humalog peut être utilisé en association avec une insuline de plus longue durée d'action ou des sulfamides hypoglycémiants, sur les conseils du médecin.

Humalog 100 UI/ml KwikPen et Humalog 200 UI/ml KwikPen
Humalog KwikPen est disponible en deux concentrations. Dans les deux cas, la dose nécessaire est sélectionnée en unités. Les deux stylos préremplis, Humalog 100 UI/ml KwikPen et Humalog 200 UI/ml KwikPen délivrent de 1 à 60 unités par paliers de une unité en une seule injection. Le compteur de dose affiche le nombre d'unités indépendamment de la concentration et **aucune** conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de concentration administrée à un patient.
Humalog 200 UI/ml KwikPen doit être réservé pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant des doses quotidiennes de plus de 20 unités d'insuline d'action rapide. La solution

d’insuline lispro contenant 200 UI/ml ne doit pas être prélevée du stylo prérempli (appelé « KwikPen ») ou mélangée avec tout autre insuline (voir rubrique 4.4 et rubrique 6.2).

Populations particulières

Insuffisance rénale
Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique
Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d’une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l’élimination de l’insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l’augmentation de l’insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Mode d’administration
Humalog solution injectable doit être administré par voie sous-cutanée.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d’injection correcte.

Humalog 200 UI/ml KwikPen solution injectable ne doit pas être utilisé dans une pompe à insuline.

Humalog 200 UI/ml KwikPen solution injectable ne doit pas être utilisé par voie intraveineuse.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypoglycémie.

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Transfert d’un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque
Le transfert d’un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, isophane, Zinc, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie. Pour les insulines d'action rapide, les patients recevant également une insuline basale doivent optimiser les doses des deux insulines pour obtenir un bon contrôle glycémique tout au long de la journée, particulièrement la nuit et à jeun.

Hypoglycémie et Hyperglycémie
Certaines conditions telles qu’un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs d’hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs d’hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

L'utilisation de posologies mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, peut entraîner une hyperglycémie et une acido-cétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.

Besoins en insuline et ajustement de la posologie
Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives. L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie. Une conséquence de la pharmacodynamie de l'analogue rapide de l'insuline par rapport à l'insuline humaine rapide est que si une hypoglycémie survient, elle peut survenir très peu de temps après l'injection.

Association d'Humalog avec la pioglitazone :
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.

Prévention des erreurs médicamenteuses lors de l'utilisation de l'insuline lispro (200 UI/ml) en stylo prérempli :
La solution injectable d'insuline lispro contenant 200 UI/ml ne doit pas être transférée du stylo prérempli, le KwikPen, dans une seringue. Les graduations sur la seringue d'insuline n'indiqueront pas correctement la dose. Un surdosage peut survenir provoquant une hypoglycémie sévère. La solution injectable d'insuline lispro contenant 200 UI/ml ne doit pas être transférée du stylo KwikPen dans tout autre dispositif d'administration d'insuline, y compris dans les pompes à insuline.
Les patients doivent être informés de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter des mélanges accidentels entre les deux différentes concentrations d'Humalog ainsi qu'avec les autres produits d'insuline.

Excipients
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium par dose (23 mg) c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-2 sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).
Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple, l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Humalog 200 UI/ml KwikPen (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline

chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Allaitement
Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

Fertilité
L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité dans les études animales (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients dans des situations où ces facultés sont de première importance comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie. Cela est particulièrement important pour ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou pour ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par insuline lispro chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, selon les termes de la classification MedDRA, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences de survenue (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**
Affections du système immunitaire					
Allergie locale		X			
Allergie générale				X	
Affections de la peau et du tissus sous-cutané					
Lipodystrophie			X		

Description des effets indésirables ci-dessus mentionnés

Allergie locale

L’allergie locale est fréquente. Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection.

Allergie générale
L'allergie générale, qui est rare mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls ou une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Lipodystrophie
Une lipodystrophie au site d'injection est peu fréquente.

Oedèmes
Des cas d’œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l’insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.

L'hypoglycémie peut se manifester par une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres sucres, ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon peuvent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.

La prise prolongée d’hydrates de carbone et une surveillance peuvent être nécessaires car une hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :
Médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues pour injection à action rapide, code ATC : A10AB04

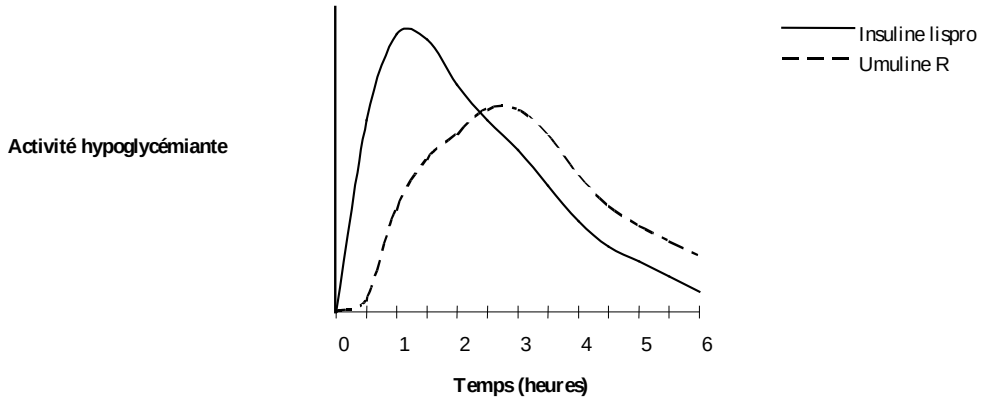
L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ; ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

L'insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes), permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas) par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas). L'insuline lispro agit rapidement et possède une durée d'action plus courte (2 à 5 heures) que l'insuline rapide.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré une hyperglycémie postprandiale diminuée avec l'insuline lispro comparé à l'insuline humaine rapide.
L'évolution dans le temps de l'action de l'insuline lispro peut varier d'un sujet à l'autre ou à différents moments chez un même sujet et dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Le schéma suivant montre le profil d'activité type, après injection sous-cutanée.

Schéma 1 :



La représentation, ci-dessus (schéma 1), reflète en fonction du temps la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines (100 UI/ml) sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

Les réponses pharmacodynamiques de l'insuline lispro 200 UI/ml solution injectable étaient similaires à celles pour l'insuline lispro 100 UI/ml solution injectable après administration sous-cutanée d'une dose unique de 20 unités chez des sujets sains comme présenté dans le graphique ci-dessous (schéma 2).

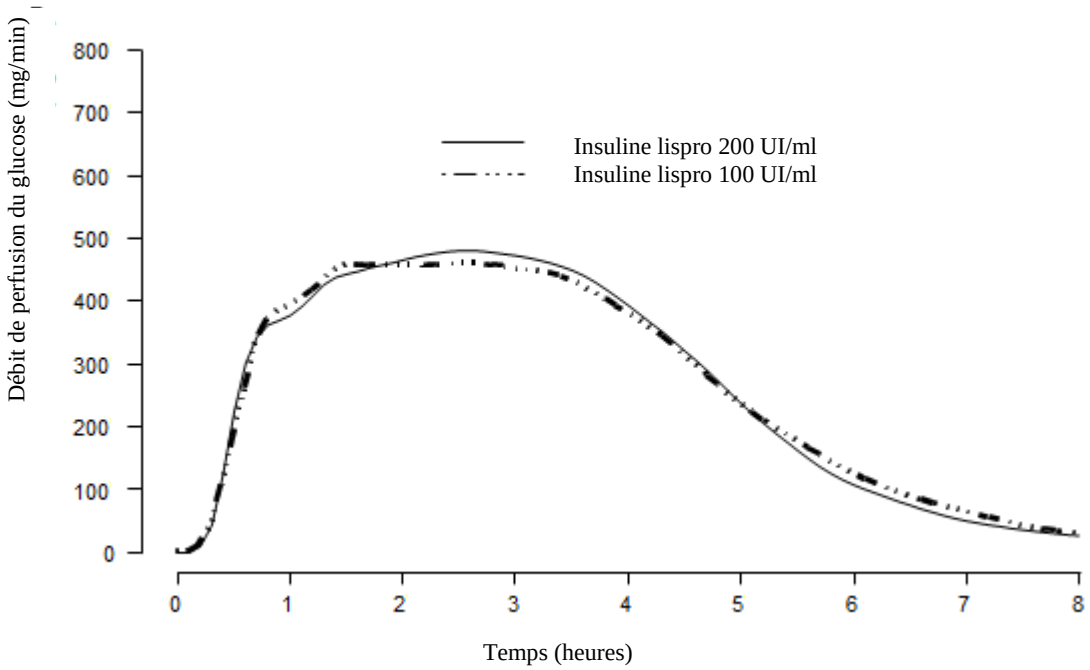


Schéma 2 : Moyenne arithmétique du débit de perfusion du glucose en fonction du temps après administration sous-cutanée de 20 unités d'insuline lispro 200 UI/ml ou d'insuline lispro 100 UI/ml.

Chez les patients diabétiques de type 2 traités avec des doses maximales de sulfamides hypoglycémiants, les études ont montré que l'association avec l'insuline lispro réduisait significativement les taux d'hémoglobine glycosylée comparativement aux sulfamides hypoglycémiants utilisés seuls. La diminution de l'HbA1c devrait aussi être attendue avec les autres insulines comme par exemple l'insuline rapide humaine ou l'insuline isophane.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré un nombre réduit d'épisodes d'hypoglycémie nocturne avec l'insuline lispro comparé à l'insuline humaine rapide. Dans quelques études, la réduction de l'hypoglycémie nocturne était aussi associée avec une augmentation du nombre d'épisodes hypoglycémiques durant la journée.

La réponse glucodynamique à l'insuline lispro n'est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l'insuline lispro est aussi efficace que l'insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l'activité des insulines sur l'utilisation du glucose par l'organisme (présentées à la rubrique 5.1).

L'insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L'insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

L’insuline lispro 200 UI/ml solution injectable était bioéquivalente à l’insuline lispro 100 UI/ml solution injectable après administration sous-cutanée d’une dose unique de 20 unités chez des sujets sains. Le temps pour atteindre la concentration maximale était également similaire entre les formulations.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro,* y compris la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comportée de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénécité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Métacrésol
Glycérol
Trométamol
Oxyde de zinc
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit être mélangé avec aucune autre insuline ou avec aucun autre produit médicamenteux. La solution injectable ne doit pas être diluée.

6.3. Durée de conservation

Stylos préremplis non utilisés
3 ans.

Après première utilisation
28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Stylos préremplis non utilisés
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Après première utilisation
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas réfrigérer. Le stylo prérempli ne doit pas être conservé avec l’aiguille vissée dessus.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouches en verre de type I, fermées par un bouchon et un joint de piston en chlorobutyl, le bouchon étant sécurisé par un opercule en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone. Les cartouches de 3 ml qui

contiennent 600 unités d'insuline lispro (200 UI/ml) sont scellées dans un stylo injecteur jetable, appelé « KwikPen ». Les aiguilles ne sont pas fournies.

1 stylo prérempli de 3 ml.
2 stylos préremplis de 3 ml.
5 stylos préremplis de 3 ml.
Emballage multiple contenant 10 (2 boîtes de 5) stylos préremplis de 3 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation et la manipulation
La solution d'Humalog doit être limpide et incolore. Humalog ne doit pas être utilisé si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elle présente des particules visibles.

Manipulation du stylo prérempli
Avant d'utiliser le stylo KwikPen, lire attentivement le manuel d'utilisation inclus dans la notice d'information de l'utilisateur. Le stylo KwikPen doit être utilisé selon les recommandations du manuel d'utilisation.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/039
EU/1/96/007/040
EU/1/96/007/041
EU/1/96/007/042

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 30 avril 1996
Date du dernier renouvellement : 30 avril 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

ANNEXE II

A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Noms et adresses des fabricants du principe actif d'origine biologique

Fermentation: Eli Lilly and Company, Lilly Technology Center Building 333 and 324, Indianapolis, Indiana, USA
Lilly del Caribe, Inc., Puerto Rico Industrial Park, 12.3 KM (PR05), 65th Infantry Road, Carolina, Porto Rico 00985
Granule recovery: Eli Lilly and Company, Lilly Technology Center Building 130, Indianapolis, Indiana, USA
Lilly del Caribe, Inc., Puerto Rico Industrial Park, 12.3 KM (PR05), 65th Infantry Road, Carolina, Porto Rico 00985

Noms et adresses des fabricants responsables de la libération des lots

Flacons

Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France.

Flacons sauf Humalog Mix50

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espagne.

Cartouches

Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France.

Cartouches sauf Humalog BASAL

Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Florence, Italie.

Stylos jetables "KwikPen" (100 UI/ml)

Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France.

Stylos jetables "KwikPen" (100 UI/ml) sauf les présentations Humalog BASAL KwikPen

Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Florence, Italie.

Stylos jetables "KwikPen" (200 UI/ml)

Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France.

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque (Humalog 200 UI/ml)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra fournir une lettre d'information adressée aux Professionnels de santé et une communication au patient avant la mise sur le marché à destination de tous les médecins et infirmières qui peuvent être impliqués dans le traitement et la prise en charge des patients diabétiques et, le cas échéant, de tous les pharmaciens qui peuvent délivrer Humalog.

Les destinataires et les modalités de distribution de ces éléments doivent être autorisés par les états membres. Le titulaire de l'AMM devra soumettre pour approbation à l'autorité nationale compétente de chaque état membre la lettre d'information à destination des professionnels de santé ainsi que le contenu de la communication au patient avec un plan de communication, avant la mise sur le marché du produit.

La lettre d’information aux professionnels de santé et la communication au patient visent à sensibiliser sur le fait qu’Humalog est maintenant disponible en deux concentrations et décrivent les principales différences entre les emballages et les stylos pré-remplis afin de réduire le risque d'erreurs médicamenteuses et les mélanges entre les deux différentes concentrations d’Humalog.

Le titulaire de l'AMM devra s'assurer que les professionnels de la santé sont bien informés que tous les patients chez lesquels Humalog est prescrit doivent être formés à un usage correct du stylo prérempli avant la prescription ou la délivrance d’Humalog.

La lettre d’information aux professionnels de santé doit contenir les informations principales suivantes:
• Humalog est maintenant disponible en 2 concentrations
• Les principales caractéristiques de l’emballage et du stylo prérempli
• Lors de la prescription, s’assurer que la bonne concentration est mentionnée sur l'ordonnance
• Humalog ne doit pas être utilisé autrement qu’avec le stylo prérempli
• Aucune conversion de la dose ne doit être effectuée pour passer d’Humalog 100 UI/ml à Humalog 200 UI/ml
• Les erreurs médicamenteuses ou les effets indésirables doivent être signalés

La communication au patient doit contenir les informations principales suivantes :
• Humalog est maintenant disponible en 2 concentrations
• Les principales caractéristiques de l’emballage et du stylo prérempli
• Humalog ne doit pas être utilisé autrement qu’avec le stylo prérempli
• Aucune conversion de la dose ne doit être effectuée pour passer d’Humalog 100 UI/ml à Humalog 200 UI/ml
• Vérifiez le nombre d'unités sélectionné avant l'injection
• Vérifiez le nom, le type et la concentration de l'insuline délivrée
• Signalez les erreurs médicamenteuses ou les effets indésirables

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (1 flacon)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog 100 UI/ml, solution injectable en flacon
Insuline lispro (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol comme conservateur dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable, 1x10 ml en flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT: LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les flacons peuvent être utilisés pendant 28 jours maximum. Les flacons en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (2 flacons)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog 100 UI/ml, solution injectable en flacon
Insuline lispro (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol comme conservateur dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable, 2 x10 ml en flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT: LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les flacons peuvent être utilisés pendant 28 jours maximum. Les flacons

en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/020

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (5 x 1 flacons)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog 100 UI/ml, solution injectable en flacon
Insuline lispro (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol comme conservateur dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable, fait partie de l'emballage multiple de 5 boîtes de 1 flacon de 10 ml. Ne pas vendre séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les flacons peuvent être utilisés pendant 28 jours maximum. Les flacons

en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/021

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Humalog 100 UI/ml, solution injectable en flacon
Insuline lispro
Voie sous-cutanée et intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/YYYY}

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 ml (3,5mg/ml)

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (5 x 3 ml en cartouches)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog 100 UI/ml, solution injectable en cartouche
Insuline lispro (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol comme conservateur dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable, 5 x 3 ml en cartouches

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE

Ces cartouches doivent être utilisées uniquement avec un stylo de 3 ml.
Si le flacon de 40 UI/ml est le produit normalement prescrit, ne pas prélever d'insuline avec une seringue de 40 UI/ml à partir d'une cartouche de 100 UI/ml.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les cartouches peuvent être utilisées pendant 28 jours maximum. Après insertion dans le stylo, la cartouche et le stylo doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/004

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

(Pour ouvrir, soulever et tirer)
L'ETUI A ETE OUVERT

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (emballage multiple de 2 boîtes de 5 cartouches de 3ml)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog 100 UI/ml, solution injectable en cartouche
Insuline lispro (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol comme conservateur dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable, fait partie de l'emballage multiple de 2 boîtes de 5 cartouches de 3 ml. Ne pas vendre séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT: LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE

Ces cartouches doivent être utilisées uniquement avec un stylo de 3 ml.
Si le flacon de 40 UI/ml est le produit normalement prescrit, ne pas prélever d'insuline avec une seringue de 40 UI/ml à partir d'une cartouche de 100 UI/ml.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les cartouches peuvent être utilisées pendant 28 jours maximum. Après insertion dans le stylo, la cartouche et le stylo doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/023

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

(Pour ouvrir, soulever et tirer)
L'ETUI A ETE OUVERT

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Humalog 100 UI/ml, solution injectable en cartouche
Insuline lispro
Voie sous-cutanée et intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 ml (3,5 mg/ml)

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog Mix25 100 UI/ml, suspension injectable en flacon
Insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 % (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 % (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable, 1 x10 ml en flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les flacons peuvent être utilisés pendant 28 jours maximum. Les flacons en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/005

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Humalog Mix25 100 UI/ml, suspension injectable en flacon
Insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 %
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. **NUMERO DE LOT**

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 ml (3,5 mg/ml)

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (5 x 3ml en cartouches)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog Mix25 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche
Insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 % (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 % (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable, 5 x 3 ml en cartouches

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.
Ces cartouches doivent être utilisées uniquement avec un stylo de 3 ml.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les cartouches peuvent être utilisées pendant 28 jours maximum. Après insertion dans le stylo, la cartouche et le stylo doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/008

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

(Pour ouvrir, soulever et tirer)
L'ETUI A ETE OUVERT

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog Mix25

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (emballage multiple de 2 boîtes de 5 cartouches de 3ml)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog Mix25 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche
Insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 % (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 % (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable, fait partie de l'emballage multiple de 2 boîtes de 5 cartouches de 3 ml. Ne pas vendre séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT: LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.
Ces cartouches doivent être utilisées uniquement avec un stylo de 3 ml.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les cartouches peuvent être utilisées pendant 28 jours maximum. Après insertion dans le stylo, la cartouche et le stylo doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/024

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

(Pour ouvrir, soulever et tirer)
L'ETUI A ETE OUVERT

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog Mix25

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Humalog Mix25 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche
Insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 %
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 ml (3,5 mg/ml)

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog Mix50 100 UI/ml, suspension injectable en flacon
Insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 % (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 % (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable, 1 x10 ml en flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les flacons peuvent être utilisés pendant 28 jours maximum. Les flacons en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/019

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Humalog Mix50 100 UI/ml, suspension injectable en flacon
Insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 %
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 ml (3,5 mg/ml)

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (5 x 3ml en cartouches)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog Mix50 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche
Insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 % (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 % (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable, 5 x 3 ml en cartouches

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.
Ces cartouches doivent être utilisées uniquement avec un stylo de 3 ml.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les cartouches peuvent être utilisées pendant 28 jours maximum. Après insertion dans le stylo, la cartouche et le stylo doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/006

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

(Pour ouvrir, soulever et tirer)
L'ETUI A ETE OUVERT

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog Mix50

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (emballage multiple de 2 boîtes de 5 cartouches de 3ml)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog Mix50 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche
Insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 % (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 % (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable, fait partie de l'emballage multiple de 2 boîtes de 5 cartouches de 3 ml. Ne pas vendre séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.
Ces cartouches doivent être utilisées uniquement avec un stylo de 3 ml.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les cartouches peuvent être utilisées pendant 28 jours maximum. Après insertion dans le stylo, la cartouche et le stylo doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/025

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

(Pour ouvrir, soulever et tirer)
L'ETUI A ETE OUVERT

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog Mix50

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Humalog Mix50 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche
Insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 %
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 ml (3,5 mg/ml)

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (5 x 3ml en cartouches)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog BASAL 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche
Insuline lispro protamine en suspension (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro protamine en suspension (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable, 5 x 3 ml en cartouches

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.
Ces cartouches doivent être utilisées uniquement avec un stylo de 3 ml.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les cartouches peuvent être utilisées pendant 21 jours maximum. Après insertion dans le stylo, la cartouche et le stylo doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/010

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

(Pour ouvrir, soulever et tirer)
L'ETUI A ETE OUVERT

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog BASAL

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (Emballage multiple de 2 boîtes de 5 cartouches de 3 ml)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog BASAL 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche
Insuline lispro protamine en suspension (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro protamine en suspension (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable, fait partie de l'emballage multiple de 2 boîtes de 5 cartouches de 3 ml. Ne pas vendre séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.
Ces cartouches doivent être utilisées uniquement avec un stylo de 3 ml.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les cartouches peuvent être utilisées pendant 21 jours maximum. Après insertion dans le stylo, la cartouche et le stylo doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/029

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

(Pour ouvrir, soulever et tirer)
L'ETUI A ETE OUVERT

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog BASAL

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Humalog BASAL 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche
Insuline lispro protamine en suspension
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 ml (3,5 mg/ml)

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (5 stylos de 3 ml)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog 100 UI/ml KwikPen, solution injectable
Insuline lispro (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol comme conservateur dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable, 5 stylos préremplis de 3 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE LA NOTICE JOINTE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/031

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog KwikPen

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (emballage multiple de 2 boîtes de 5 stylos de 3 ml)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog 100 UI/ml KwikPen, solution injectable
Insuline lispro (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol comme conservateur dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable, fait partie d'un emballage multiple de 2 boîtes de 5 stylos préremplis de 3 ml. Ne pas vendre séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE LA NOTICE JOINTE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/032

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog KwikPen

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Humalog 100 UI/ml KwikPen, solution injectable
Insuline lispro
Voie sous-cutanée et intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 ml (3,5 mg/ml)

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (5 stylos de 3 ml)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog Mix25 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable
Insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 % (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 % (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable, 5 stylos préremplis de 3 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE LA NOTICE JOINTE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/033

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog Mix25 KwikPen

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (emballage multiple de 2 boîtes de 5 stylos de 3ml)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog Mix25 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable
Insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 % (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 % (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable, fait partie d'un emballage multiple de 2 boîtes de 5 stylos préremplis de 3ml. Ne pas vendre séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE LA NOTICE JOINTE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/034

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog Mix25 KwikPen

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Humalog Mix25 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable
Insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 %
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 ml (3,5 mg/ml)

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (5 stylos de 3 ml)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog Mix50 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable
Insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 % (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 % (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable, 5 stylos préremplis de 3 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE LA NOTICE JOINTE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/035

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog Mix50 KwikPen

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (emballage multiple de 2 boîtes de 5 stylos de 3 ml)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog Mix50 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable
Insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 % (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 % (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable, fait partie de l'emballage multiple de 2 boîtes de 5 stylos préremplis de 3 ml.
Ne pas vendre séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE LA NOTICE JOINTE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/036

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog Mix50 KwikPen

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Humalog Mix50 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable
Insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 %
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 ml (3,5 mg/ml)

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (5 stylos de 3 ml)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog BASAL 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable
Insuline lispro protamine en suspension (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro protamine en suspension (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable, 5 stylos préremplis de 3 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE LA NOTICE JOINTE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).

Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 21 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/037

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog BASAL KwikPen

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (Emballage multiple de 2 boîtes de 5 stylos de 3 ml.)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog BASAL 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable
Insuline lispro protamine en suspension (origine ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Insuline lispro protamine en suspension (origine ADNr) 100 UI/ml (3,5 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable, fait partie d'un emballage multiple de 2 boîtes de 5 stylos préremplis de 3 ml.
Ne pas vendre séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

IMPORTANT : LIRE LA NOTICE JOINTE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 21 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/038

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog BASAL KwikPen

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Humalog BASAL 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable
Insuline lispro protamine en suspension
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 ml (3,5 mg/ml)

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR - KwikPen. Boîte de 1, 2 et 5

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog 200 UI/ml solution injectable en stylo prérempli
Insuline lispro

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Un ml de solution contient 200 unités (équivalent à 6,9 mg) d'insuline lispro.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du trométamol, du métacrésol et de l'eau pour préparations injectables.
De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable. KwikPen.

1 stylo de 3 ml.
2 stylos de 3 ml.
5 stylos de 3 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

A utiliser uniquement dans ce stylo, sinon un surdosage grave peut survenir.
Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/039	1 stylo
EU/1/96/007/040	2 stylos
EU/1/96/007/041	5 stylos

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog 200 UI/ml

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR INTERMEDIAIRE (sans la blue box) fait partie d'un emballage multiple - KwikPen

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog 200 UI/ml solution injectable en stylo prérempli
Insuline lispro

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Un ml de solution contient 200 unités (équivalent à 6,9 mg) d'insuline lispro.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du trométamol, du métacrésol et de l'eau pour préparations injectables.
De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable. KwikPen.

Emballage multiple : 5 stylos de 3 ml. Fait partie d'un emballage multiple, ne peut pas être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

A utiliser uniquement dans ce stylo, sinon un surdosage grave peut survenir.
Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/042

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog 200 UI/ml

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (avec blue box) emballage multiple - KwikPen

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog 200 UI/ml solution injectable en stylo prérempli
Insuline lispro

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Un ml de solution contient 200 unités (équivalent à 6,9 mg) d'insuline lispro.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du trométamol, du métacrésol et de l'eau pour préparations injectables.
De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable. KwikPen.

Emballage multiple : 10 (2 boîtes de 5) stylos de 3 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

A utiliser uniquement dans ce stylo, sinon un surdosage grave peut survenir.
Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).

Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30°C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/007/042

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Humalog 200 UI/ml

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Humalog 200 UI/ml KwikPen, solution injectable
Insuline lispro
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 ml

6. AUTRES

A UTILISER UNIQUEMENT DANS CE STYLO, SINON UN SURDOSAGE GRAVE PEUT SURVENIR.

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Humalog 100 UI/ml, solution injectable en flacon
insuline lispro

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce qu'Humalog et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog
3. Comment utiliser Humalog
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Humalog
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Humalog et dans quel cas est-il utilisé

Humalog est utilisé dans le traitement du diabète. Humalog agit plus rapidement que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Humalog remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et plus courte que celle d'une insuline rapide (2 à 5 heures). Vous utiliserez normalement Humalog 15 minutes avant ou après un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Humalog ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

Humalog convient aux adultes et aux enfants. Humalog peut être utilisé chez les enfants, quand un avantage est attendu comparé à l'insuline rapide, par exemple, dans le choix du moment de l'injection par rapport aux repas.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog

N'utilisez JAMAIS Humalog
- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus d'Humalog que vous n'auriez dû).
- Si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions
- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la

fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devrez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
  - Etes-vous récemment tombé malade ?
  - Avez-vous des problèmes rénaux ou hépatiques ?
  - Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?
- Vos besoins en insuline pourront aussi varier si vous prenez de l'alcool.
- Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, pensez à en informer votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).

Autres médicaments et Humalog
Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez
- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des "bêta-$_2$ stimulants" (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants, ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- le danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, enalapril) et
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin (voir rubrique "Avertissements et précautions").

Grossesse et allaitement
Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.
Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :
- de fréquents épisodes d'hypoglycémie,
- des symptômes annonciateurs d'hypoglycémie diminués ou absents.

3. Comment utiliser Humalog

Vérifier toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et l'étiquette du flacon délivré par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez la forme d'Humalog prescrite par votre médecin.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

Posologie
- Vous devez normalement injecter Humalog dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé de la dose exacte de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les scrupuleusement et rendez-vous régulièrement chez votre médecin.
- Si vous changez de type d'insuline (passage, par exemple, d'une insuline humaine ou animale à une présentation Humalog), vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement au cours de plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Injectez Humalog sous la peau. Humalog peut, si votre médecin vous l'a indiqué, être injecté dans un muscle.

Préparation d'Humalog
- Humalog est une solution, il n'est donc pas nécessaire de la mélanger. Vous ne devez l'utiliser **que** si elle a l'apparence de l'eau. Le liquide doit être transparent, incolore et exempt de toute particule. Vérifiez-le avant chaque injection.

Injection d'Humalog
- Lavez-vous d'abord les mains.
- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l'on vous a données. Nettoyez le bouchon en caoutchouc du flacon sans toutefois le retirer.
- Prenez une seringue et une aiguille stériles pour percer le bouchon en caoutchouc et prélevez le volume d'Humalog voulu. Suivez les instructions de votre médecin ou du personnel infirmier. **Ne partagez pas vos aiguilles ou seringues avec qui que ce soit.**
- Injectez sous la peau comme on vous l'a appris. N'injectez pas directement dans une veine. Après l'injection, laissez l'aiguille sous la peau pendant 5 secondes afin de vous assurer que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez pas l'endroit où vous venez de faire l'injection. Assurez-vous que vous injectez à une distance d'au moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une " rotation " des emplacements d'injection, comme on vous l'a appris. Quel que soit le site d'injection utilisé, les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen, Humalog agira toujours plus rapidement que l'insuline humaine rapide.
- Votre médecin vous dira si vous devez mélanger Humalog avec une autre insuline humaine. Si, par exemple, vous devez injecter un mélange, prélevez Humalog en premier lieu dans la seringue avant l'insuline d'action longue durée. Procédez à l'injection immédiatement après le mélange. Observez la même procédure à chaque fois. Normalement, vous ne devez pas mélanger Humalog avec des mélanges d'insuline humaine. Humalog ne doit jamais être mélangé avec des insulines produites par d'autres fabricants ou avec des insulines d'origine animale.
- Vous ne devez pas utiliser Humalog par voie intraveineuse. Injectez Humalog comme votre médecin ou votre infirmière vous l'a appris. Seul votre médecin peut administrer Humalog par voie intraveineuse. Il le fera seulement dans certaines circonstances telles qu'une opération chirurgicale ou si vous êtes malade et que votre taux de glucose est trop élevé.

Utilisation d'Humalog dans une pompe à insuline
- Seules certaines pompes à insuline disposant d'un marquage CE peuvent être utilisées avec l'insuline lispro. Avant toute perfusion d'insuline lispro, consultez les instructions du fabricant

afin de vous assurer que la pompe peut être utilisée. Lisez et suivez les instructions qui accompagnent la pompe.
- Assurez-vous d'utiliser le réservoir et le cathéter adaptés à votre pompe.
- Le matériel de perfusion (tubulure et aiguille) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'utilisation jointe au matériel de perfusion.
- En cas d'épisode hypoglycémique, l'injection doit être arrêtée jusqu'à ce que l'épisode soit résolu. En cas d'hypoglycémie répétée ou importante, notifiez-le à votre médecin et envisagez de diminuer ou d'arrêter votre injection d'insuline.
- Un dysfonctionnement de la pompe ou l'obstruction du matériel d'injection peuvent conduire à une augmentation rapide de la glycémie. Si vous suspectez un arrêt du débit d'insuline, suivez les instructions portées dans la notice de la pompe et si nécessaire, contactez votre médecin.
- En cas d'utilisation avec une pompe à insuline, Humalog ne doit pas être mélangé à une autre insuline.

Si vous avez pris plus d'Humalog que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus d'Humalog que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.
Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Humalog
Si vous prenez moins d'Humalog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir A et B, à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :
- Ayez toujours avec vous des seringues et un flacon d'Humalog.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Humalog
Si vous prenez moins d'Humalog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Humalog peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie locale est fréquente (≥1/100 à <1/10). Elle peut se manifester par une rougeur, un œdème ou des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

L’allergie générale est rare (≥1/10 000 à <1/1 000). En voici les symptômes :
- éruption généralisée sur tout le corps
- difficultés de respiration
- respiration sifflante de type asthmatique
- baisse de la tension artérielle
- accélération du pouls
- transpiration

Si vous pensez avoir ce type d’allergie à l’insuline avec Humalog, consultez votre médecin.

La lipodystrophie (épaississement ou cicatrices sur la peau) est peu fréquente (≥1/1 000 à < 1/100). Si vous observez un épaississement de la peau ou des marques au point d'injection, consultez votre médecin.

Un œdème (par exemple, gonflement au niveau des bras, des chevilles ; rétention d’eau) a été rapporté en particulier au début du traitement par insuline ou lors d’un changement du traitement pour améliorer le contrôle de votre glycémie.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s’applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie
Hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoqué par :
- une dose trop élevée d'Humalog ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d’influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :
- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, éviter toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d’autres personnes pourraient être exposés à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique
Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L’hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :
- vous n'avez pas pris votre dose d'Humalog ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Parmi ceux-ci, citons les suivants :
- somnolence
- rougeur au visage
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine

- soif
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. En cas de maladie
Si vous êtes malade et plus particulièrement, si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents**. Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline.** Testez vos urines ou votre sang, suivez les instructions qui vous ont été données dans ce cas, et consultez votre médecin.

5. Comment conserver Humalog

Avant la première utilisation, conserver votre Humalog au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver votre flacon en cours d'utilisation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) ou à température ambiante (jusqu'à 30°C) et jeter-le après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Humalog après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas utiliser Humalog, si la solution est colorée ou si elle contient des particules. Vous devez l'utiliser **uniquement** si elle a l'apparence de l'eau. Vérifiez cela avant chaque injection.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Humalog 100 UI/ml, solution injectable en flacon
- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par "la technique de l'ADN recombinant". Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.
- Les autres composants sont le métacrésol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Qu'est-ce qu'Humalog et contenu de l'emballage extérieur
Humalog 100 UI/ml, solution injectable est une solution aqueuse, stérile, transparente, incolore et contient 100 unités internationales d'insuline lispro par millilitre (100 UI/ml) de solution injectable. Chaque flacon contient 1000 unités internationales (10 millilitres). Humalog 100 UI/ml, solution injectable en flacon est disponible en présentations de 1 flacon, 2 flacons ou en emballage multiple de 5 x 1 flacon. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Humalog 100 UI/ml, solution injectable en flacon est fabriqué par :
- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France,
- Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espagne.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Humalog 100 UI/ml, solution injectable en cartouche
insuline lispro

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce qu'Humalog et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog
3. Comment utiliser Humalog
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Humalog
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Humalog et dans quel cas est-il utilisé

Humalog est utilisé dans le traitement du diabète. Humalog agit plus rapidement que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Humalog remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et plus courte que celle d'une insuline rapide (2 à 5 heures). Vous utiliserez normalement Humalog 15 minutes avant ou après un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Humalog ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

Humalog convient aux adultes et aux enfants. Humalog peut être utilisé chez les enfants, quand un avantage est attendu comparé à l'insuline rapide, par exemple, dans le choix du moment de l'injection par rapport aux repas.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog

N'utilisez JAMAIS Humalog
- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus d'Humalog que vous n'auriez dû).
- Si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions
- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la

fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devrez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
  - Etes-vous récemment tombé malade ?
  - Avez-vous des problèmes rénaux ou hépatiques ?
  - Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?
- Vos besoins en insuline pourront aussi varier si vous prenez de l'alcool.
- Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, pensez à en informer votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).
- Si le flacon de 40 UI/ml est le produit qui vous est normalement prescrit, ne prélevez pas d'insuline avec une seringue de 40 UI/ml à partir d'une cartouche de 100 UI/ml.

Autres médicaments et Humalog
Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez
- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des "bêta-$_2$ stimulants" (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants, ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- le danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, enalapril) et
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin (voir rubrique "Avertissements et précautions").

Grossesse et allaitement
Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.
Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :
- de fréquents épisodes d'hypoglycémie,

- des symptômes annonciateurs d’hypoglycémie diminués ou absents.

3. Comment utiliser Humalog

Les cartouches de 3 ml ne doivent être utilisées qu'avec des stylos de 3 ml. Elles ne doivent pas être utilisées avec des stylos de 1,5 ml.

Vérifier toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et l'étiquette de la cartouche délivrée par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez la forme d'Humalog prescrite par votre médecin.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

Posologie
- Vous devez normalement injecter Humalog dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé de la dose exacte de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les scrupuleusement et rendez-vous régulièrement chez votre médecin.
- Si vous changez de type d'insuline (passage, par exemple, d'une insuline humaine ou animale à une présentation Humalog) vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement au cours de plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Injectez Humalog sous la peau. Humalog peut, si votre médecin vous l'a indiqué, être injecté dans un muscle.

Préparation d’Humalog
- Humalog est une solution, il n'est donc pas nécessaire de la mélanger. Vous ne devez l’utiliser **que** si elle a l'apparence de l'eau. Le liquide doit être transparent, incolore et exempt de toute particule. Vérifiez-le avant chaque injection.

Réglage du stylo
- Lavez-vous d'abord les mains. Désinfectez la membrane en caoutchouc de la cartouche.
- **Vous ne devez utiliser les cartouches d'Humalog que dans les stylos injecteurs compatibles, avec marquage CE. Assurez-vous qu'Humalog ou les cartouches Lilly sont mentionnées dans la notice accompagnant votre stylo. Les cartouches de 3 ml ne s'adaptent qu'aux stylos de 3 ml.**
- Suivez les instructions jointes au stylo. Insérez la cartouche dans le stylo.
- Réglez la dose à 1 ou 2 unités. Tenez ensuite le stylo, l'aiguille pointant vers le haut, et donnez de petites tapes sur le côté du stylo pour que toutes les bulles présentes remontent à la surface. Le stylo pointant toujours vers le haut, appuyez sur le mécanisme d'injection. Continuez jusqu'à ce qu'une goutte d'Humalog s'échappe de l'aiguille. Il peut persister quelques petites bulles d'air dans le stylo. Ces bulles sont inoffensives. Toutefois, si la taille des bulles est trop importante, l'injection de votre dose sera moins précise.

Injection d'Humalog
- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l’on vous a données. Injectez sous la peau comme on vous l'a appris. N'injectez pas directement dans une veine. Après l'injection, laissez l'aiguille sous la peau pendant 5 secondes afin de vous assurer que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez pas l'endroit où vous venez de faire l'injection. Assurez-vous que vous injectez à une distance d'au moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une "rotation" des emplacements d'injection, comme on vous l'a appris. Quel que soit le site d’injection utilisé, les bras, les cuisses, les fesses ou l’abdomen, Humalog agira toujours plus rapidement que l’insuline humaine rapide.

- Vous ne devez pas utiliser Humalog par voie intraveineuse. Injectez Humalog comme votre médecin ou votre infirmière vous l'a appris. Seul votre médecin peut administrer Humalog par voie intraveineuse. Il le fera seulement dans certaines circonstances telles qu'une opération chirurgicale ou si vous êtes malade et que votre taux de glucose est trop élevé.

Après l'injection
- Une fois l'injection terminée, retirez l'aiguille du stylo en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir Humalog stérile et empêche les fuites. Elle empêche également tout retour d'air dans le stylo et le colmatage de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles.** Ne partagez pas votre stylo. Replacez le bouchon sur le stylo. Laissez la cartouche dans le stylo.

Injections ultérieures
- Avant chaque injection, choisissez 1 ou 2 unités et appuyez ensuite sur le mécanisme d'injection, le stylo pointant vers le haut, jusqu'à ce qu'une goutte d'Humalog s'échappe de l'aiguille. Vous pouvez observer le volume restant d'Humalog au moyen de l'échelle figurant sur le côté de la cartouche. La distance entre chaque repère de l'échelle représente 20 unités environ. Si le volume n'est pas suffisant pour répondre à vos besoins, changez la cartouche.

Ne mélangez aucune autre insuline dans une cartouche d'Humalog. N'utilisez plus la cartouche une fois vide.

Utilisation d'Humalog dans une pompe à insuline
- Seules certaines pompes à insuline disposant d'un marquage CE peuvent être utilisées avec l'insuline lispro. Avant toute perfusion d'insuline lispro, consultez les instructions du fabricant afin de vous assurer que la pompe peut être utilisée. Lisez et suivez les instructions qui accompagnent la pompe.
- Assurez-vous d'utiliser le réservoir et le cathéter adaptés à votre pompe.
- Le matériel de perfusion (tubulure et aiguille) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'utilisation jointe au matériel de perfusion.
- En cas d'épisode hypoglycémique, l'injection doit être arrêtée jusqu'à ce que l'épisode soit résolu. En cas d'hypoglycémie répétée ou importante, notifiez-le à votre médecin et envisagez de diminuer ou d'arrêter votre injection d'insuline.
- Un dysfonctionnement de la pompe ou l'obstruction du matériel d'injection peuvent conduire à une augmentation rapide de la glycémie. Si vous suspectez un arrêt du débit d'insuline, suivez les instructions portées dans la notice de la pompe et si nécessaire, contactez votre médecin.
- En cas d'utilisation avec une pompe à insuline, Humalog ne doit pas être mélangé à une autre insuline.

Si vous avez pris plus d'Humalog que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus d'Humalog que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.
Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Humalog
Si vous prenez moins d'Humalog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées,

vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir A et B, à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :
- Ayez toujours avec vous des seringues et un flacon d'Humalog ou un stylo et des cartouches supplémentaires, au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo ou vos cartouches.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Humalog
Si vous prenez moins d'Humalog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Humalog peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie locale est fréquente (≥1/100 à <1/10). Elle peut se manifester par une rougeur, un œdème ou des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

L'allergie générale est rare (≥1/10 000 à <1/1 000). En voici les symptômes :
- éruption généralisée sur tout le corps
- difficultés de respiration
- respiration sifflante de type asthmatique
- baisse de la tension artérielle
- accélération du pouls
- transpiration

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Humalog, consultez votre médecin.

La lipodystrophie (épaississement ou cicatrices sur la peau) est peu fréquente (≥1/1 000 à < 1/100). Si vous observez un épaississement de la peau ou des marques au point d'injection, consultez votre médecin.

Un œdème (par exemple, gonflement au niveau des bras, des chevilles ; rétention d'eau) a été rapporté en particulier au début du traitement par insuline ou lors d'un changement du traitement pour améliorer le contrôle de votre glycémie.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie
Hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoqué par :
- une dose trop élevée d'Humalog ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;

- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :
- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, éviter toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposés à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique

Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :
- vous n'avez pas pris votre dose d'Humalog ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Parmi ceux-ci, citons les suivants :
- somnolence
- rougeur au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. En cas de maladie

Si vous êtes malade et plus particulièrement, si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents. **Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline.** Testez vos urines ou votre sang, suivez les instructions qui vous ont été données dans ce cas, et consultez votre médecin.

5. Comment conserver Humalog

Avant la première utilisation, conserver votre Humalog au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver votre cartouche en cours d'utilisation à température ambiante (entre 15°C et 30°C) et jeter-la après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez ni votre stylo ni vos cartouches en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo avec la cartouche à l'intérieur ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Humalog après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas utiliser Humalog, si la solution est colorée ou si elle contient des particules. Vous devez l'utiliser **uniquement** si elle a l'apparence de l'eau. Vérifiez cela avant chaque injection.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Humalog 100 UI/ml, solution injectable en cartouche
- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par "la technique de l'ADN recombinant". Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.
- Les autres composants sont le métacrésol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Qu'est-ce qu'Humalog et contenu de l'emballage extérieur
Humalog 100 UI/ml, solution injectable est une solution aqueuse, stérile, transparente, incolore et contient 100 unités internationales d'insuline lispro par millilitre (100 UI/ml) de solution injectable. Chaque cartouche contient 300 unités internationales (3 millilitres).
Les cartouches sont conditionnées par boîte de 5 ou en emballage multiple de 2 x 5 cartouches.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Humalog 100 UI/ml, solution injectable en cartouche est fabriqué par :
- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France,
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Florence, Italie.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Humalog Mix25 100 UI/ml suspension injectable en flacon
insuline lispro

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce qu'Humalog Mix25 et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog Mix25
3. Comment utiliser Humalog Mix25
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Humalog Mix25
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Humalog Mix25 et dans quel cas est-il utilisé

Humalog Mix25 est utilisé dans le traitement du diabète. Humalog Mix25 est une suspension pré mélangée. Son principe actif est l'insuline lispro. Humalog Mix25 contient 25 % d'insuline lispro en solution dans l'eau ; son action est plus rapide que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée. Humalog Mix25 contient 75 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine ; son action est donc prolongée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Humalog Mix25 remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et dure plus longtemps que celle d'une insuline rapide. Vous utiliserez normalement Humalog Mix25 dans les 15 minutes qui précèdent ou qui suivent un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Humalog Mix25 ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog Mix25

N'utilisez JAMAIS Humalog Mix25
- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus d'Humalog Mix25 que vous n'auriez dû).
- Si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions
- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la

fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devrez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
  - Etes-vous récemment tombé malade ?
  - Avez-vous des problèmes rénaux ou hépatiques ?
  - Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?
- Vos besoins en insuline pourront aussi varier si vous prenez de l'alcool.
- Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, pensez à en informer votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).

Autres médicaments et Humalog Mix25
Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez
- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des "bêta-$_2$ stimulants" (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- le danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, enalapril) et
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin (voir rubrique " Avertissements et précautions ").

Grossesse et allaitement
Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.
Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :
- de fréquents épisodes d'hypoglycémie,
- des symptômes annonciateurs d'hypoglycémie diminués ou absents.

3. Comment utiliser Humalog Mix25

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et l'étiquette du flacon délivré par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez la forme d'Humalog Mix25 prescrite par votre médecin.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

Posologie
- Vous devez normalement injecter Humalog Mix25 dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé de la dose exacte de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les scrupuleusement et rendez-vous régulièrement chez votre médecin.
- Si vous changez de type d'insuline (passage, par exemple, d'une insuline humaine ou animale à une présentation Humalog), vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement au cours de plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Injectez Humalog Mix25 sous la peau. Ne l'administrez jamais par une autre voie d'administration. N'injectez jamais Humalog Mix25 par voie intraveineuse.

Préparation d'Humalog Mix25
- Faites rouler les flacons d'Humalog Mix25 entre les paumes de vos mains, avant utilisation, afin de bien mélanger la suspension d'insuline jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose. Examinez les flacons régulièrement, et ne pas utiliser la suspension si elle présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond du flacon ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez-le à chaque injection.

Injection d'Humalog Mix25
- Lavez-vous d'abord les mains.
- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l'on vous a données. Nettoyez le bouchon en caoutchouc du flacon sans toutefois le retirer.
- Prenez une seringue et une aiguille stériles pour percer le bouchon en caoutchouc et prélevez le volume d'Humalog Mix25 voulu. Suivez les instructions de votre médecin ou du personnel infirmier. **Ne partagez pas vos aiguilles ou seringues avec qui que ce soit.**
- Injectez sous la peau comme on vous l'a appris. N'injectez pas directement dans une veine. Après l'injection, laisser l'aiguille en place sous la peau pendant 5 secondes afin de vous assurer que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez pas l'endroit où vous venez de faire l'injection. Assurez-vous que vous injectez à une distance d'au moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une " rotation " des emplacements d'injection, comme on vous l'a appris.

Si vous avez pris plus d'Humalog Mix25 que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus d'Humalog Mix25 que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre, ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Humalog Mix25

Si vous prenez moins d'Humalog Mix25 que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir A et B, à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :
- Ayez toujours avec vous des seringues et un flacon d'Humalog Mix25 supplémentaires.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Humalog Mix25
Si vous prenez moins d'Humalog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Humalog Mix25 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie locale est fréquente (≥1/100 à <1/10). Elle peut se manifester par une rougeur, un œdème ou des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

L'allergie générale est rare (≥1/10 000 à <1/1 000). En voici les symptômes :
- éruption généralisée sur tout le corps
- difficultés de respiration
- respiration sifflante de type asthmatique
- baisse de la tension artérielle
- accélération du pouls
- transpiration

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Humalog Mix25, consultez votre médecin.

La lipodystrophie (épaississement ou cicatrices sur la peau) est peu fréquente (≥1/1 000 à < 1/100). Si vous observez un épaississement de la peau ou des marques au point d'injection, consultez votre médecin.

Un œdème (par exemple, gonflement au niveau des bras, des chevilles ; rétention d'eau) a été rapporté en particulier au début du traitement par insuline ou lors d'un changement du traitement pour améliorer le contrôle de votre glycémie.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie
Hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoqué par :
- une dose trop élevée d'Humalog Mix25 ou d'une autre insuline ;

- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :
- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposés à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique

Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :
- vous n'avez pas pris votre dose d'Humalog Mix25 ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Parmi ceux-ci, citons les suivants :
- somnolence
- rougeur au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. En cas de maladie

Si vous êtes malade et plus particulièrement, si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents**. Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline.** Testez vos urines ou votre sang, suivez les instructions qui vous ont été données dans ce cas, et consultez votre médecin.

5. Comment conserver Humalog Mix25

Avant la première utilisation, conserver votre Humalog Mix25 au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver votre flacon en cours d'utilisation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) ou à température ambiante (jusqu'à 30°C) et jeter-le après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Humalog Mix25 après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas utiliser Humalog Mix25, si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond du flacon ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez cela avant chaque injection.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Humalog Mix25 100 UI/ml, suspension injectable en flacon
- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par "la technique de l'ADN recombinant". Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.
- Les autres composants sont le sulfate de protamine, le métacrésol, le phénol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Qu'est-ce qu'Humalog Mix25 100 UI/ml, suspension injectable en flacon et contenu de l'emballage extérieur
Humalog Mix25 100 UI/ml, suspension injectable est une suspension stérile de couleur blanche et contient 100 unités internationales d'insuline lispro par millilitre (100 UI/ml) de suspension injectable. Humalog Mix25 contient 25 % d'insuline lispro en solution dans l'eau et 75% d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine. Chaque flacon contient 1000 unités internationales (10 millilitres). Humalog Mix25 100 UI/ml suspension pour injection en flacon est conditionné par boîte de 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Humalog Mix25 100 UI/ml suspension injectable en flacon est fabriqué par :
- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim – France,
- Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espagne.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Humalog Mix25 100 UI/ml suspension injectable en cartouche
insuline lispro

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce qu'Humalog Mix25 et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog Mix25
3. Comment utiliser Humalog Mix25
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Humalog Mix25
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Humalog Mix25 et dans quel cas est-il utilisé

Humalog Mix25 est utilisé dans le traitement du diabète. Humalog Mix25 est une suspension pré mélangée. Son principe actif est l'insuline lispro. Humalog Mix25 contient 25 % d'insuline lispro en solution dans l'eau ; son action est plus rapide que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée. Humalog Mix25 contient 75 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine ; son action est donc prolongée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Humalog Mix25 remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et dure plus longtemps que celle d'une insuline rapide. Vous utiliserez normalement Humalog Mix25 dans les 15 minutes qui précèdent ou qui suivent un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Humalog Mix25 ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog Mix25

N'utilisez JAMAIS Humalog Mix25
- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus d'Humalog Mix25 que vous n'auriez dû).
- Si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions
- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la

fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devrez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
  - Etes-vous récemment tombé malade ?
  - Avez-vous des problèmes rénaux ou hépatiques ?
  - Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?
- Vos besoins en insuline pourront aussi varier si vous prenez de l'alcool.
- Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, pensez à en informer votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).

Autres médicaments et Humalog Mix25
Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez
- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des "bêta-$_2$ stimulants" (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- le danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, enalapril) et
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin (voir rubrique "Avertissements et précautions").

Grossesse et allaitement
Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.
Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :
- de fréquents épisodes d'hypoglycémie,
- des symptômes annonciateurs d'hypoglycémie diminués ou absents.

3. Comment utiliser Humalog Mix25

Les cartouches de 3 ml ne doivent être utilisées qu'avec des stylos de 3 ml. Elles ne doivent pas être utilisées avec des stylos de 1,5 ml.

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et l'étiquette de la cartouche délivrée par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez la forme d'Humalog Mix25 prescrite par votre médecin.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

Posologie
- Vous devez normalement injecter Humalog Mix25 dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé de la dose exacte de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les scrupuleusement et rendez-vous régulièrement chez votre médecin.
- Si vous changez de type d'insuline (passage, par exemple, d'une insuline humaine ou animale à une présentation Humalog) vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement au cours de plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Injectez Humalog Mix25 sous la peau. Ne l’administrez jamais par une autre voie d'administration. N’injectez jamais Humalog Mix25 par voie intraveineuse.

Préparation d’Humalog Mix25
- Faites rouler la cartouche d'Humalog Mix25 10 fois entre les paumes de vos mains et renversez-la 10 fois à 180° immédiatement avant son utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension jusqu'à ce qu'elle ait un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si tel n’est pas le cas, répéter la procédure ci-dessus jusqu’à ce que le contenu soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose. Examinez les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez-le avant chaque injection.

Réglage du stylo
- Lavez-vous d'abord les mains. Désinfectez la membrane en caoutchouc de la cartouche.
- **Vous ne devez utiliser les cartouches d'Humalog Mix25 que dans les stylos injecteurs compatibles, avec marquage CE. Assurez-vous qu'Humalog Mix25 ou les cartouches Lilly sont mentionnées dans la notice accompagnant votre stylo. Les cartouches de 3 ml ne s'adaptent qu'aux stylos de 3 ml.**
- Suivez les instructions jointes au stylo. Insérez la cartouche dans le stylo.
- Réglez la dose à 1 ou 2 unités. Tenez ensuite le stylo, l'aiguille pointant vers le haut, et donnez de petites tapes sur le côté du stylo pour que toutes les bulles présentes remontent à la surface. Le stylo pointant toujours vers le haut, appuyez sur le mécanisme d'injection. Continuez jusqu'à ce qu'une goutte d'Humalog Mix25 s'échappe de l'aiguille. Il peut persister quelques petites bulles d'air dans le stylo. Ces bulles sont inoffensives. Toutefois, si la taille des bulles est trop importante, l'injection de votre dose sera moins précise.

Injection d'Humalog Mix25
- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l’on vous a données. Injectez sous la peau comme on vous l'a appris. N'injectez pas directement dans une veine. Après l'injection, laissez l'aiguille sous la peau pendant 5 secondes afin de vous assurer que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez pas l'endroit où vous venez de faire l'injection. Assurez-vous que vous injectez à une distance d'au moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une "rotation" des emplacements d'injection, comme on vous l'a appris.

Après l'injection

- Une fois l'injection terminée, retirez l'aiguille du stylo en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir Humalog Mix25 stérile et empêche les fuites. Elle empêche également tout retour d'air dans le stylo et le colmatage de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles.** Ne partagez pas votre stylo. Replacez le bouchon sur le stylo. Laissez la cartouche dans le stylo.

Injections ultérieures

- Avant chaque injection, choisissez 1 ou 2 unités et appuyez ensuite sur le mécanisme d'injection, le stylo pointant vers le haut, jusqu'à ce qu'une goutte d'Humalog Mix25 s'échappe de l'aiguille. Vous pouvez observer le volume restant d'Humalog Mix25 au moyen de l'échelle figurant sur le côté de la cartouche. La distance entre chaque repère de l'échelle représente 20 unités environ. Si le volume n'est pas suffisant pour répondre à vos besoins, changez la cartouche.

Ne mélangez aucune autre insuline dans une cartouche d'Humalog Mix25. N'utilisez plus la cartouche une fois vide.

Si vous avez pris plus d'Humalog Mix25 que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus d'Humalog Mix25 que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.
Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Humalog Mix25

Si vous prenez moins d'Humalog Mix25 que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir A et B, à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :

- Ayez toujours avec vous des seringues et un flacon d'Humalog Mix25 ou un stylo et des cartouches supplémentaires, au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo ou vos cartouches.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Humalog Mix25

Si vous prenez moins d'Humalog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Humalog Mix25 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie locale est fréquente (≥1/100 à <1/10). Elle peut se manifester par une rougeur, un œdème ou des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

L'allergie générale est rare (≥1/10 000 à <1/1 000). En voici les symptômes :

- éruption généralisée sur tout le corps
- difficultés de respiration
- respiration sifflante de type asthmatique
- baisse de la tension artérielle
- accélération du pouls
- transpiration

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Humalog Mix25, consultez votre médecin.

La lipodystrophie (épaississement ou cicatrices sur la peau) est peu fréquente (≥1/1 000 à < 1/100). Si vous observez un épaississement de la peau ou des marques au point d'injection, consultez votre médecin.

Un œdème (par exemple, gonflement au niveau des bras, des chevilles ; rétention d'eau) a été rapporté en particulier au début du traitement par insuline ou lors d'un changement du traitement pour améliorer le contrôle de votre glycémie.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie
Hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoqué par :
- une dose trop élevée d'Humalog Mix25 ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :
- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposés à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique
Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :

- vous n'avez pas pris votre dose d'Humalog Mix25 ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Parmi ceux-ci, citons les suivants :

- somnolence
- rougeur au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. En cas de maladie

Si vous êtes malade et plus particulièrement, si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents**. Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline.** Testez vos urines ou votre sang, suivez les instructions qui vous ont été données dans ce cas, et consultez votre médecin.

5. Comment conserver Humalog Mix25

Avant la première utilisation, conserver votre Humalog Mix25 au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver votre cartouche en cours d'utilisation à température ambiante (entre 15°C et 30°C) et jeter-la après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez ni votre stylo ni vos cartouches en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo avec la cartouche à l'intérieur ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Humalog Mix25 après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas utiliser Humalog Mix25, si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez cela avant chaque injection.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Humalog Mix25 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche

- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par "la technique de l'ADN recombinant". Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.
- Les autres composants sont le sulfate de protamine, le métacrésol, le phénol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Qu’est-ce qu’Humalog Mix25 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche et contenu de l’emballage extérieur
Humalog Mix25 100 UI/ml, suspension injectable est une suspension stérile de couleur blanche et contient 100 unités internationales d’insuline lispro par millilitre (100 UI/ml) de suspension injectable. Humalog Mix25 contient 25 % d’insuline lispro en solution dans l’eau et 75 % d’insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine. Chaque cartouche contient 300 unités internationales (3 millilitres). Les cartouches sont conditionnées par boîte de 5 ou en emballage multiple de 2 x 5 cartouches. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Humalog Mix25 100 UI/ml suspension injectable en cartouche est fabriqué par :
- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim – France,
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Florence, Italie.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Humalog Mix50 100 UI/ml suspension injectable en flacon
insuline lispro

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce qu'Humalog Mix50 et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog Mix50
3. Comment utiliser Humalog Mix50
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Humalog Mix50
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Humalog Mix50 et dans quel cas est-il utilisé

Humalog Mix50 est utilisé dans le traitement du diabète. Humalog Mix50 est une suspension pré mélangée. Son principe actif est l'insuline lispro. Humalog Mix50 contient 50 % d'insuline lispro en solution dans l'eau ; son action est plus rapide que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée. Humalog Mix50 contient 50 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine ; son action est donc prolongée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Humalog Mix50 remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et dure plus longtemps que celle d'une insuline rapide. Vous utiliserez normalement Humalog Mix50 dans les 15 minutes qui précèdent ou qui suivent un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Humalog Mix50 ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog Mix50

N'utilisez JAMAIS Humalog Mix50
- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus d'Humalog Mix50 que vous n'auriez dû).
- Si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions
- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la

fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devrez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
  - Etes-vous récemment tombé malade ?
  - Avez-vous des problèmes rénaux ou hépatiques ?
  - Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?
- Vos besoins en insuline pourront aussi varier si vous prenez de l'alcool.
- Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, pensez à en informer votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).

Autres médicaments et Humalog Mix50
Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez
- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des "bêta-$_2$ stimulants" (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants, ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- le danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, enalapril) et
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin (voir rubrique "Avertissements et précautions").

Grossesse et allaitement
Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.
Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :
- de fréquents épisodes d'hypoglycémie,
- des symptômes annonciateurs d'hypoglycémie diminués ou absents.

3. Comment utiliser Humalog Mix50

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et l'étiquette du flacon délivré par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez la forme d'Humalog Mix50 prescrite par votre médecin.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

Posologie
- Vous devez normalement injecter Humalog Mix50 dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé de la dose exacte de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les scrupuleusement et rendez-vous régulièrement chez votre médecin.
- Si vous changez de type d'insuline (passage, par exemple, d'une insuline humaine ou animale à une présentation Humalog), vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement au cours de plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Injectez Humalog Mix50 sous la peau. Ne l'administrez jamais par une autre voie d'administration. N'injectez jamais Humalog Mix50 par voie intraveineuse.

Préparation d’Humalog Mix50
- Faites rouler les flacons d'Humalog Mix50 entre les paumes de vos mains, avant utilisation, afin de bien mélanger la suspension d'insuline jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose. Examinez les flacons régulièrement, et ne pas utiliser la suspension si elle présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond du flacon ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez-le à chaque injection.

Injection d’Humalog Mix50
- Lavez-vous d'abord les mains.
- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l’on vous a données. Nettoyez le bouchon en caoutchouc du flacon sans toutefois le retirer.
- Prenez une seringue et une aiguille stériles pour percer le bouchon caoutchouc et prélever le volume d’Humalog Mix50 voulu. Suivez les instructions de votre médecin ou du personnel infirmier. **Ne partagez pas vos aiguilles ou seringues avec qui que ce soit.**
- Injectez sous la peau comme on vous l'a appris. N’injectez pas directement dans une veine. Après l’injection, laisser l’aiguille en place sous la peau pendant 5 secondes afin de vous assurer que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez pas l’endroit où vous venez de faire l’injection. Assurez-vous que vous injectez à une distance d’au moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une “ rotation ” des emplacements d’injection, comme on vous l’a appris.

Si vous avez pris plus d’Humalog Mix50 que vous n’auriez dû
Si vous avez pris plus d’Humalog Mix50 que vous n’auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Humalog Mix50
Si vous prenez moins d'Humalog Mix50 que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir A et B, à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :
- Ayez toujours avec vous des seringues et un flacon d'Humalog Mix50 supplémentaires.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Humalog Mix50
Si vous prenez moins d'Humalog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Humalog Mix50 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie locale est fréquente (≥1/100 à <1/10). Elle peut se manifester par une rougeur, un œdème ou des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

L'allergie générale est rare (≥1/10 000 à <1/1 000). En voici les symptômes :
- éruption généralisée sur tout le corps
- difficultés de respiration
- respiration sifflante de type asthmatique
- baisse de la tension artérielle
- accélération du pouls
- transpiration

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Humalog Mix50, consultez votre médecin.

La lipodystrophie (épaississement ou cicatrices sur la peau) est peu fréquente (≥1/1 000 à < 1/100). Si vous observez un épaississement de la peau ou des marques au point d'injection, consultez votre médecin.

Un œdème (par exemple, gonflement au niveau des bras, des chevilles ; rétention d'eau) a été rapporté en particulier au début du traitement par insuline ou lors d'un changement du traitement pour améliorer le contrôle de votre glycémie.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie
Hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoquée par :

- une dose trop élevée d'Humalog Mix50 ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :

- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposés à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique

Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :

- vous n'avez pas pris votre dose d'Humalog Mix50 ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Parmi ceux-ci, citons les suivants :

- somnolence
- rougeur au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. En cas de maladie

Si vous êtes malade et plus particulièrement, si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents**. Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline.** Testez vos urines ou votre sang, suivez les instructions qui vous ont été données dans ce cas, et consultez votre médecin.

5. Comment conserver Humalog Mix50

Avant la première utilisation, conserver votre Humalog Mix50 au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver votre flacon en cours d'utilisation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) ou à température ambiante (jusqu'à 30°C) et jeter-le après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Humalog Mix50 après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas utiliser Humalog Mix50, si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond du flacon ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez cela avant chaque injection.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Humalog Mix50 100 UI/ml, suspension injectable en flacon
- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par "la technique de l'ADN recombinant". Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.
- Les autres composants sont le sulfate de protamine, le métacrésol, le phénol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Qu'est-ce qu'Humalog Mix50 100 UI/ml, suspension injectable en flacon et contenu de l'emballage extérieur
Humalog Mix50 100 UI/ml, suspension injectable est une suspension stérile de couleur blanche et contient 100 unités internationales d'insuline lispro par millilitre (100 UI/ml) de suspension injectable. Humalog Mix50 contient 50 % d'insuline lispro en solution dans l'eau et 50 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine. Chaque flacon contient 1000 unités internationales (10 millilitres). Humalog Mix50 100 UI/ml suspension injectable en flacon est conditionné par boîte de 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Humalog Mix50 100 UI/ml suspension injectable en flacon est fabriqué par :
- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim – France.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Humalog Mix50 100 UI/ml suspension injectable en cartouche
insuline lispro

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce qu'Humalog Mix50 et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog Mix50
3. Comment utiliser Humalog Mix50
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Humalog Mix50
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Humalog Mix50 et dans quel cas est-il utilisé

Humalog Mix50 est utilisé dans le traitement du diabète. Humalog Mix50 est une suspension pré mélangée. Son principe actif est l'insuline lispro. Humalog Mix50 contient 50 % d'insuline lispro en solution dans l'eau ; son action est plus rapide que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée. Humalog Mix50 contient 50 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine ; son action est donc prolongée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Humalog Mix50 remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et dure plus longtemps que celle d'une insuline rapide. Vous utiliserez normalement Humalog Mix50 dans les 15 minutes qui précèdent ou qui suivent un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Humalog Mix50 ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog Mix50

N'utilisez JAMAIS Humalog Mix50
- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus d'Humalog Mix50 que vous n'auriez dû).
- Si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions
- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la

fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devrez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
  - Etes-vous récemment tombé malade ?
  - Avez-vous des problèmes rénaux ou hépatiques ?
  - Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?
- Vos besoins en insuline pourront aussi varier si vous prenez de l'alcool.
- Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, pensez à en informer votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).

Autres médicaments et Humalog Mix50
Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez
- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des "bêta-$_2$ stimulants" (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- le danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, enalapril) et
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin (voir rubrique "Avertissements et précautions").

Grossesse et allaitement
Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.
Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :
- de fréquents épisodes d'hypoglycémie,
- des symptômes annonciateurs d'hypoglycémie diminués ou absents.

3. Comment utiliser Humalog Mix50

Les cartouches de 3 ml ne doivent être utilisées qu'avec des stylos de 3 ml. Elles ne doivent pas être utilisées avec des stylos de 1,5 ml.

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et l'étiquette de la cartouche délivrée par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez la forme d'Humalog Mix50 prescrite par votre médecin.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

Posologie
- Vous devez normalement injecter Humalog Mix50 dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé de la dose exacte de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les scrupuleusement et rendez-vous régulièrement chez votre médecin.
- Si vous changez de type d'insuline (passage, par exemple, d'une insuline humaine ou animale à une présentation Humalog) vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement au cours de plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Injectez Humalog Mix50 sous la peau. Ne l’administrez jamais par une autre voie d'administration. N’injectez jamais Humalog Mix50 par voie intraveineuse.

Préparation d’Humalog Mix50
- Faites rouler la cartouche d'Humalog Mix50 10 fois entre les paumes de vos mains et renversez la 10 fois à 180° immédiatement avant son utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension jusqu'à ce qu'elle ait un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si tel n’est pas le cas, répéter la procédure ci-dessus jusqu’à ce que le contenu soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose. Examinez les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez-le avant chaque injection.

Réglage du stylo
- Lavez-vous d'abord les mains. Désinfectez la membrane en caoutchouc de la cartouche.
- **Vous ne devez utiliser les cartouches d'Humalog Mix50 que dans les stylos injecteurs compatibles, avec marquage CE. Assurez-vous qu'Humalog Mix50 ou les cartouches Lilly sont mentionnées dans la notice accompagnant votre stylo. Les cartouches de 3 ml ne s'adaptent qu'aux stylos de 3 ml.**
- Suivez les instructions jointes au stylo. Insérez la cartouche dans le stylo.
- Réglez la dose à 1 ou 2 unités. Tenez ensuite le stylo, l'aiguille pointant vers le haut, et donnez de petites tapes sur le côté du stylo pour que toutes les bulles présentes remontent à la surface. Le stylo pointant toujours vers le haut, appuyez sur le mécanisme d'injection. Continuez jusqu'à ce qu'une goutte d'Humalog Mix50 s'échappe de l'aiguille. Il peut persister quelques petites bulles d'air dans le stylo. Ces bulles sont inoffensives. Toutefois, si la taille des bulles est trop importante, l'injection de votre dose sera moins précise.

Injection d'Humalog Mix50
- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l’on vous a données. Injectez sous la peau comme on vous l'a appris. N'injectez pas directement dans une veine. Après l'injection, laissez l'aiguille sous la peau pendant 5 secondes afin de vous assurer que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez pas l'endroit où vous venez de faire l'injection. Assurez-vous que vous injectez à une distance d'au moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une "rotation" des emplacements d'injection, comme on vous l'a appris.

Après l'injection

- Une fois l'injection terminée, retirez l'aiguille du stylo en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir Humalog Mix50 stérile et empêche les fuites. Elle empêche également tout retour d'air dans le stylo et le colmatage de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles.** Ne partagez pas votre stylo. Replacez le bouchon sur le stylo. Laissez la cartouche dans le stylo.

Injections ultérieures

- Avant chaque injection, choisissez 1 ou 2 unités et appuyez ensuite sur le mécanisme d'injection, le stylo pointant vers le haut, jusqu'à ce qu'une goutte d'Humalog Mix50 s'échappe de l'aiguille. Vous pouvez observer le volume restant d'Humalog Mix50 au moyen de l'échelle figurant sur le côté de la cartouche. La distance entre chaque repère de l'échelle représente 20 unités environ. Si le volume n'est pas suffisant pour répondre à vos besoins, changez la cartouche.

Ne mélangez aucune autre insuline dans une cartouche d'Humalog Mix50. N'utilisez plus la cartouche une fois vide.

Si vous avez pris plus d'Humalog Mix50 que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus d'Humalog Mix50 que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Humalog Mix50
Si vous prenez moins d'Humalog Mix50 que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir A et B, à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :

- Ayez toujours avec vous des seringues et un flacon d'Humalog Mix50 ou un stylo et des cartouches supplémentaires, au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo ou vos cartouches.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Humalog Mix50
Si vous prenez moins d'Humalog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Humalog Mix50 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie locale est fréquente (≥1/100 à <1/10). Elle peut se manifester par une rougeur, un œdème ou des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

L'allergie générale est rare (≥1/10 000 à <1/1 000). En voici les symptômes :

- éruption généralisée sur tout le corps
- difficultés de respiration
- respiration sifflante de type asthmatique
- baisse de la tension artérielle
- accélération du pouls
- transpiration

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Humalog Mix50, consultez votre médecin.

La lipodystrophie (épaississement ou cicatrices sur la peau) est peu fréquente (≥1/1 000 à < 1/100). Si vous observez un épaississement de la peau ou des marques au point d'injection, consultez votre médecin.

Un œdème (par exemple, gonflement au niveau des bras, des chevilles ; rétention d'eau) a été rapporté en particulier au début du traitement par insuline ou lors d'un changement du traitement pour améliorer le contrôle de votre glycémie.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie
Hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoquée par :
- une dose trop élevée d'Humalog Mix50 ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :
- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposés à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique

Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :
- vous n'avez pas pris votre dose d'Humalog Mix50 ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Parmi ceux-ci, citons les suivants :
- somnolence
- rougeur au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. En cas de maladie
Si vous êtes malade et plus particulièrement, si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents**. Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline.** Testez vos urines ou votre sang, suivez les instructions qui vous ont été données dans ce cas, et consultez votre médecin.

5. Comment conserver Humalog Mix50

Avant la première utilisation, conserver votre Humalog Mix50 au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver votre cartouche en cours d'utilisation à température ambiante (entre 15°C et 30°C) et jeter-la après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez ni votre stylo ni vos cartouches en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo avec la cartouche à l'intérieur ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Humalog Mix50 après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas utiliser Humalog Mix50, si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez cela avant chaque injection.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Humalog Mix50 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche
- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par "la technique de l'ADN recombinant". Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.
- Les autres composants sont le sulfate de protamine, le métacrésol, le phénol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Qu'est-ce qu'Humalog Mix50 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche et contenu de l'emballage extérieur
Humalog Mix50 100 UI/ml, suspension injectable est une suspension stérile de couleur blanche et contient 100 unités internationales d'insuline lispro par millilitre (100 UI/ml) de suspension injectable. Humalog Mix50 contient 50 % d'insuline lispro en solution dans l'eau et 50 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine. Chaque cartouche contient 300 unités internationales (3 millilitres). Les cartouches sont conditionnées par boîte de 5 ou en emballage multiple de 2 x 5 cartouches. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Humalog Mix50 100 UI/ml suspension injectable en cartouche est fabriqué par :
- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim – France,
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Florence, Italie.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Humalog BASAL 100 UI/ml suspension injectable en cartouche
insuline lispro

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce qu'Humalog BASAL et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog BASAL
3. Comment utiliser Humalog BASAL
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Humalog BASAL
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Humalog BASAL et dans quel cas est-il utilisé

Humalog BASAL est utilisé dans le traitement du diabète. Son principe actif est l'insuline lispro. Humalog BASAL contient de l'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine ; son action est donc prolongée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Humalog BASAL remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Humalog BASAL a un mode d'action prolongé par rapport à celui d'une insuline rapide.

Votre médecin peut vous prescrire Humalog BASAL ainsi qu'une insuline d'action rapide. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog BASAL

N'utilisez JAMAIS Humalog BASAL
- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus d'Humalog BASAL que vous n'auriez dû).
- Si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions
- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devrez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins

prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.

- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
  - Etes-vous récemment tombé malade ?
  - Avez-vous des problèmes rénaux ou hépatiques ?
  - Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?
- Vos besoins en insuline pourront aussi varier si vous prenez de l'alcool.
- Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, pensez à en informer votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).

Autres médicaments et Humalog BASAL
Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez

- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des "bêta-$_2$ stimulants" (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- le danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, enalapril) et
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien (voir rubrique "Avertissements et précautions").

Grossesse et allaitement
Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.
Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :

- de fréquents épisodes d'hypoglycémie,
- des symptômes annonciateurs d'hypoglycémie diminués ou absents.

3. Comment utiliser Humalog BASAL

Les cartouches de 3 ml ne doivent être utilisées qu'avec des stylos de 3 ml. Elles ne doivent pas être utilisées avec des stylos de 1,5 ml.

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et l'étiquette de la cartouche délivrée par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez la forme d'Humalog BASAL prescrite par votre médecin.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

Posologie
- Vous devez normalement injecter Humalog BASAL comme votre insuline basale. Votre médecin vous aura avisé de la dose exacte de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les scrupuleusement et rendez-vous régulièrement chez votre médecin.
- Si vous changez de type d'insuline (passage, par exemple, d'une insuline humaine ou animale à une présentation Humalog) vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement au cours de plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Injectez Humalog BASAL sous la peau. Ne l'administrez jamais par une autre voie d'administration. N'injectez jamais Humalog BASAL par voie intraveineuse.

Préparation d'Humalog BASAL
- Faites rouler la cartouche d'Humalog BASAL entre les paumes de vos mains et renversez-la à 180° 10 fois immédiatement avant son utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension jusqu'à ce qu'elle ait un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si tel n'est pas le cas, répéter la procédure ci-dessus jusqu'à ce que le contenu soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose. Examinez les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez-le avant chaque injection.

Réglage du stylo
- Lavez-vous d'abord les mains. Désinfectez la membrane en caoutchouc de la cartouche.
- **Vous ne devez utiliser les cartouches d'Humalog BASAL que dans les stylos injecteurs compatibles, avec marquage CE. Assurez-vous qu'Humalog ou les cartouches Lilly sont mentionnées dans la notice accompagnant votre stylo. Les cartouches de 3 ml ne s'adaptent qu'aux stylos de 3 ml.**
- Suivez les instructions jointes au stylo. Insérez la cartouche dans le stylo.
- Réglez la dose à 1 ou 2 unités. Tenez ensuite le stylo, l'aiguille pointant vers le haut, et donnez de petites tapes sur le côté du stylo pour que toutes les bulles présentes remontent à la surface. Le stylo pointant toujours vers le haut, appuyez sur le mécanisme d'injection. Continuez jusqu'à ce qu'une goutte d'Humalog BASAL s'échappe de l'aiguille. Il peut persister quelques petites bulles d'air dans le stylo. Ces bulles sont inoffensives. Toutefois, si la taille des bulles est trop importante, l'injection de votre dose sera moins précise.

Injection d'Humalog BASAL
- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l'on vous a données. Injectez sous la peau comme on vous l'a appris. N'injectez pas directement dans une veine. Après l'injection, laissez l'aiguille sous la peau pendant 5 secondes afin de vous assurer que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez pas l'endroit où vous venez de faire l'injection. Assurez-vous que vous injectez à une distance d'au moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une "rotation" des emplacements d'injection, comme on vous l'a appris.

Après l'injection

- Une fois l'injection terminée, retirez l'aiguille du stylo en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir Humalog BASAL stérile et empêche les fuites. Elle empêche également tout retour d'air dans le stylo et le colmatage de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles.** Ne partagez pas votre stylo. Replacez le bouchon sur le stylo. Laissez la cartouche dans le stylo.

Injections ultérieures
- Avant chaque injection, choisissez 1 ou 2 unités et appuyez ensuite sur le mécanisme d'injection, le stylo pointant vers le haut, jusqu'à ce qu'une goutte d'Humalog BASAL s'échappe de l'aiguille. Vous pouvez observer le volume restant d'Humalog au moyen de l'échelle figurant sur le côté de la cartouche. La distance entre chaque repère de l'échelle représente 20 unités environ. Si le volume n'est pas suffisant pour répondre à vos besoins, changez la cartouche.

Ne mélangez aucune autre insuline dans une cartouche d'Humalog BASAL. N'utilisez plus la cartouche une fois vide.

Si vous avez pris plus d'Humalog BASAL que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus d'Humalog BASAL que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Humalog BASAL
Si vous prenez moins d'Humalog BASAL que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir A et B, à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :
- Ayez toujours avec vous des seringues et un flacon d'Humalog BASAL ou un stylo et des cartouches supplémentaires, au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo ou vos cartouches.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Humalog BASAL
Si vous prenez moins d'Humalog BASAL que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Humalog BASAL peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L’allergie locale est fréquente (≥1/100 à <1/10). Elle peut se manifester par une rougeur, un œdème ou des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

L’allergie générale est rare (≥1/10 000 à <1/1 000). En voici les symptômes :
- éruption généralisée sur tout le corps
- difficultés de respiration
- respiration sifflante de type asthmatique
- baisse de la tension artérielle
- accélération du pouls
- transpiration

Si vous pensez avoir ce type d’allergie à l’insuline avec Humalog BASAL, consultez votre médecin.

La lipodystrophie (épaississement ou cicatrices sur la peau) est peu fréquente (≥1/1 000 à < 1/100). Si vous observez un épaississement de la peau ou des marques au point d'injection, consultez votre médecin.

Un œdème (par exemple, gonflement au niveau des bras, des chevilles ; rétention d’eau) a été rapporté en particulier au début du traitement par insuline ou lors d’un changement du traitement pour améliorer le contrôle de votre glycémie.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s’applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie
Hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoqué par :
- une dose trop élevée d'Humalog BASAL ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d’influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :
- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

Lorsque vous n’êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d’autres personnes pourraient être exposés à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique
Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L’hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :
- vous n'avez pas pris votre dose d'Humalog BASAL ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Parmi ceux-ci, citons les suivants :

- somnolence
- rougeur au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. En cas de maladie

Si vous êtes malade et plus particulièrement, si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents**. Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline.** Testez vos urines ou votre sang, suivez les instructions qui vous ont été données dans ce cas, et consultez votre médecin.

5. Comment conserver Humalog BASAL

Avant la première utilisation, conserver votre Humalog BASAL au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver votre cartouche en cours d'utilisation à température ambiante (entre 15°C et 30°C) et jeter-la après 21 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez ni votre stylo ni vos cartouches en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo avec la cartouche à l'intérieur ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Humalog BASAL après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas utiliser Humalog BASAL, si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez cela avant chaque injection.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Humalog BASAL 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche

- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par "la technique de l'ADN recombinant". Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.
- Les autres composants sont le sulfate de protamine, le métacrésol, le phénol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Qu'est-ce qu'Humalog BASAL 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche et contenu de l'emballage extérieur

Humalog BASAL 100 UI/ml, suspension injectable est une suspension stérile de couleur blanche et contient 100 unités internationales d'insuline lispro par millilitre (100 UI/ml) de suspension injectable. Humalog BASAL contient de l'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine. Chaque cartouche contient 300 unités internationales (3 millilitres). Les cartouches sont conditionnées par

boîte de 5 ou en emballage multiple de 2 x 5 cartouches. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Humalog BASAL 100 UI/ml suspension injectable en cartouche est fabriqué par :
- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim – France.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Humalog 100 UI/ml KwikPen, solution injectable
insuline lispro

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce qu'Humalog KwikPen et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog KwikPen
3. Comment utiliser Humalog KwikPen
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Humalog KwikPen
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Humalog KwikPen et dans quel cas est-il utilisé

Humalog KwikPen est utilisé dans le traitement du diabète. Son action est plus rapide que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Humalog remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et plus courte que celle d'une insuline rapide (2 à 5h). Vous utiliserez normalement Humalog 15 minutes avant ou après un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Humalog KwikPen ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

Humalog convient aux adultes et aux enfants. Humalog peut être utilisé chez les enfants, quand un avantage est attendu par rapport à l'utilisation de l'insuline rapide, par exemple, le moment de l'injection par rapport aux repas.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog KwikPen

N'utilisez JAMAIS Humalog KwikPen
- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus d'Humalog que vous n'auriez dû).
- Si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions
- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la

fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
  - Etes-vous récemment tombé malade ?
  - Avez-vous des problèmes rénaux ou hépatiques ?
  - Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?
- Vos besoins en insuline pourront aussi varier si vous prenez de l'alcool.
- Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, pensez à en informer votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).

Autres médicaments et Humalog KwikPen
Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez
- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des "bêta-$_2$ stimulants" (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- le danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, enalapril) et
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin (voir rubrique "Avertissements et précautions").

Grossesse et allaitement
Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.
Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :
- de fréquents épisodes d'hypoglycémie,
- des symptômes annonciateurs d'hypoglycémie diminués ou absents.

3. Comment utiliser Humalog KwikPen

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et sur l'étiquette du stylo pré-rempli délivré par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez le stylo d'Humalog KwikPen prescrit par votre médecin.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

Posologie
- Vous devez normalement injecter Humalog dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé de la dose exacte de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les scrupuleusement et rendez-vous régulièrement chez votre médecin.
- Si vous changez de type d'insuline (par exemple, passage d'une insuline humaine ou animale à une présentation Humalog), vous pouvez nécessiter un changement de dose . Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement sur plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Injectez Humalog sous la peau. Humalog peut, si votre médecin vous l'a indiqué, être injecté dans un muscle.

Préparation d'Humalog KwikPen
- Humalog est une solution et il n'est donc pas nécessaire de la mélanger. Vous ne devez l'utiliser **que** si elle a l'apparence de l'eau. Le liquide doit être transparent, incolore et exempt de toutes particules. Vérifiez l'apparence avant chaque injection.

Réglage du stylo KwikPen (consultez votre manuel d'utilisation)
- Lavez-vous d'abord les mains.
- Lisez les instructions pour l'utilisation de votre stylo à insuline pré-rempli et suivez-les attentivement. En voici quelques-unes :
- Utilisez une aiguille propre (les aiguilles ne sont pas fournies).
- Purgez votre stylo KwikPen avant chaque utilisation. La purge permet de vérifier que l'insuline sort et permet de chasser les bulles d'air de votre stylo KwikPen. Il peut persister quelques petites bulles d'air, sans conséquence, dans le stylo. Toutefois, si la taille des bulles est trop importante, la dose injectée pourrait être affectée.

Injection d'Humalog
- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l'on vous a données. Injectez sous la peau comme on vous l'a appris. N'injectez pas directement dans une veine. Après l'injection, laissez l'aiguille sous la peau pendant 5 secondes afin de vous assurer que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez pas l'endroit où vous venez de faire l'injection. Assurez-vous que vous injectez à une distance d'au moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une rotation des emplacements d'injection, comme on vous l'a appris. Quel que soit le site d'injection utilisé, les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen, Humalog agira toujours plus rapidement que l'insuline humaine rapide.
- Vous ne devez pas utiliser Humalog par voie intraveineuse. Injectez Humalog comme votre médecin ou votre personnel infirmier vous l'a appris. Seul votre médecin peut administrer Humalog par voie intraveineuse. Il le fera seulement dans certaines circonstances telles qu'une opération chirurgicale ou si vous êtes malade et que votre taux de glucose est trop élevé.

Après l'injection
- Une fois l'injection terminée, dévissez l'aiguille du stylo KwikPen en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir l'insuline stérile et empêche les fuites. Elle empêche également toute entrée d'air dans le stylo et l'obstruction de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles.** Ne partagez pas votre stylo. Replacez le capuchon sur votre stylo**.**

Injections ultérieures
- A chaque utilisation du stylo KwikPen, vous devez utiliser une nouvelle aiguille. Avant chaque injection, chassez les bulles d'air. Vous pouvez vous assurer de la quantité d'insuline restante en tenant le stylo KwikPen l'aiguille pointée vers le haut. L'échelle qui figure sur la cartouche donne une indication du nombre d'unités restantes.
- Ne mélangez aucune autre insuline dans votre stylo jetable. N'utilisez plus le stylo KwikPen lorsqu'il est vide. Eliminez votre stylo selon les recommandations des professionnels de santé.

Utilisation d'Humalog dans une pompe à insuline
- Seules certaines pompes à insuline disposant d'un marquage CE peuvent être utilisées avec l'insuline lispro. Avant toute perfusion d'insuline lispro, consultez les instructions du fabricant afin de vous assurer que la pompe peut être utilisée. Lisez et suivez les instructions qui accompagnent la pompe.
- Assurez-vous d'utiliser le réservoir et le cathéter adaptés à votre pompe.
- Le matériel de perfusion (tubulure et aiguille) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'utilisation jointe au matériel de perfusion.
- En cas d'épisode hypoglycémique, l'injection doit être arrêtée jusqu'à ce que l'épisode soit résolu. En cas d'hypoglycémie répétée ou importante, notifiez-le à votre médecin et envisagez de diminuer ou d'arrêter votre injection d'insuline.
- Un dysfonctionnement de la pompe ou l'obstruction du matériel d'injection peuvent conduire à une augmentation rapide de la glycémie. Si vous suspectez un arrêt du débit d'insuline, suivez les instructions portées dans la notice de la pompe et si nécessaire, contactez votre médecin.
- En cas d'utilisation avec une pompe à insuline, Humalog ne doit pas être mélangé à une autre insuline.

Si vous avez pris plus d'Humalog que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus d'Humalog que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Humalog
Si vous prenez moins d'Humalog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir parties A et B de la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :
- Ayez toujours avec vous des seringues et un flacon d'Humalog supplémentaire ou un stylo de rechange et des cartouches supplémentaires, au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo KwikPen.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Humalog

Si vous prenez moins d'Humalog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Humalog peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie locale est fréquente (≥1/100 à <1/10). Elle peut se manifester par une rougeur, un œdème et des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

L'allergie générale est rare (≥1/10 000 à <1/1 000). En voici les symptômes :
- éruption généralisée sur tout le corps
- difficultés de respiration
- respiration sifflante de type asthmatique
- baisse de la tension artérielle
- accélération du pouls
- transpiration

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Humalog, consultez votre médecin.

La lipodystrophie (épaississement ou cicatrices sur la peau) est peu fréquente (≥1/1 000 à < 1/100). Si vous observez un épaississement de la peau ou des marques au point d'injection, consultez votre médecin.

Un œdème (par exemple, gonflement au niveau des bras, des chevilles ; rétention d'eau) a été rapporté en particulier au début du traitement par insuline ou lors d'un changement du traitement pour améliorer le contrôle de votre glycémie.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie
Hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoquée par :
- une dose trop élevée d'Humalog ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation ;

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :
- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

Lorsque vous n’êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d’autres personnes pourraient être exposées à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique

Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L’hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :

- vous n'avez pas pris votre dose d'Humalog ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement. Parmi ceux-ci, citons les suivants :

- somnolence
- rougeur au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. En cas de maladie

Si vous êtes malade et plus particulièrement, si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents**. Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline.** Testez vos urines ou votre sang, suivez les instructions qui vous ont été données dans ce cas et consultez votre médecin.

5. Comment conserver Humalog KwikPen

Avant la première utilisation, conserver votre Humalog KwikPen au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver votre Humalog KwikPen en cours d’utilisation à température ambiante (entre 15°C et 30°C) et jeter-le après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez pas votre stylo KwikPen en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo KwikPen ne doit pas être conservé avec l’aiguille vissée dessus.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Humalog KwikPen après la date de péremption mentionnée sur l’étiquette et la boîte. La date d’expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas utiliser Humalog KwikPen, si la solution est colorée ou si elle contient des particules.Vous devez l’utiliser **uniquement** si elle a l’apparence de l’eau. Vérifiez cela avant chaque injection.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l’égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu’il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l’environnement.

6. Contenu de l’emballage et autres informations

Que contient Humalog KwikPen 100 UI/ml, solution injectable

- La substance active est l’insuline lispro. L’insuline lispro est produite par "la technique de l'ADN recombinant". Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des

autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.
- Les autres composants sont : le métacrésol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH

Qu'est-ce qu'Humalog KwikPen et contenu de son emballage extérieur
Humalog KwikPen 100 UI/ml, solution injectable est une solution aqueuse, stérile, transparente, incolore et contient 100 unités internationales d'insuline lispro par millilitre (100 UI/ml) de solution injectable. La contenance d'Humalog KwikPen est de 300 unités internationales (3 millilitres). Les stylos Humalog KwikPen sont conditionnés par boîte de 5 stylos pré-remplis ou en emballage multiple de 2 x 5 stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. L'Humalog contenu dans ce stylo est le même produit que celui contenu dans les cartouches individuelles d'Humalog. Le stylo KwikPen contient simplement une cartouche intégrée. Vous ne pouvez plus utiliser le stylo pré-rempli lorsqu'il est vide.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Humalog 100 UI/ml KwikPen, solution injectable est fabriqué par :
- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France,
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Florence, Italie.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

MANUEL D'UTILISATION.

Voir le manuel d'utilisation inséré plus loin dans la notice.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Humalog Mix25 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable
insuline lispro

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce qu'Humalog Mix25 KwikPen et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog Mix25 KwikPen
3. Comment utiliser Humalog Mix25 KwikPen
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Humalog Mix25 KwikPen
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Humalog Mix25 KwikPen et dans quel cas est-il utilisé

Humalog Mix25 KwikPen est utilisé dans le traitement du diabète. C'est une suspension pré-mélangée. Son principe actif est l'insuline lispro. Humalog Mix25 KwikPen contient 25 % d'insuline lispro en solution dans l'eau dont l'action est plus rapide que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée. Humalog Mix25 KwikPen contient 75 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine dont l'action est prolongée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Humalog Mix25 remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et dure plus longtemps que celle d'une insuline rapide. Vous utiliserez normalement Humalog Mix25 dans les 15 minutes qui précèdent ou qui suivent un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Humalog Mix25 KwikPen ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog Mix25 KwikPen

N'utilisez JAMAIS Humalog Mix25 KwikPen
- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus d'Humalog Mix25 que vous n'auriez dû).
- Si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions
- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la

fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
  - Etes-vous récemment tombé malade ?
  - Avez-vous des problèmes rénaux ou hépatiques ?
  - Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?
- Vos besoins en insuline pourront aussi varier si vous prenez de l'alcool.
- Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, pensez à en informer votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).

Autres médicaments et Humalog Mix25 KwikPen
Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez
- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des "bêta-$_2$ stimulants" (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- le danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, enalapril) et
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin (voir rubrique "Avertissements et précautions").

Grossesse et allaitement
Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.
Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :
- de fréquents épisodes d'hypoglycémie,
- des symptômes annonciateurs d'hypoglycémie diminués ou absents.

3. Comment utiliser Humalog Mix25 KwikPen

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et sur l'étiquette du stylo pré-rempli délivré par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez le stylo d'Humalog Mix25 KwikPen prescrit par votre médecin.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

Posologie
- Vous devez normalement injecter Humalog Mix25 dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé de la dose exacte de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les scrupuleusement et rendez-vous régulièrement chez votre médecin.
- Si vous changez de type d'insuline (par exemple, passage d'une insuline humaine ou animale à une présentation Humalog), vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement sur plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Injectez Humalog Mix25 sous la peau. Ne l'administrez jamais par une autre voie d'administration. N’injectez jamais Humalog Mix25 par voie intraveineuse.

Préparation d’Humalog Mix25 KwikPen
- Faites rouler le stylo KwikPen 10 fois entre les paumes de vos mains et retournez le 10 fois à 180° immédiatement avant son utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension jusqu'à ce qu'elle ait un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si tel n’est pas le cas, répéter la procédure ci-dessus jusqu’à ce que le contenu soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose. Examinez les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez l’apparence avant chaque injection.

Réglage du stylo KwikPen (consultez votre manuel d'utilisation)
- Lavez-vous d'abord les mains.
- Lisez les instructions pour l'utilisation de votre stylo à insuline pré-rempli et suivez-les attentivement. En voici quelques-unes :
- Utilisez une aiguille propre (les aiguilles ne sont pas fournies).
- Purgez votre stylo KwikPen avant chaque utilisation. La purge permet de vérifier que l’insuline sort et permet de chasser les bulles d'air de votre stylo KwikPen. Il peut persister quelques petites bulles d'air, sans conséquence, dans le stylo. Toutefois si la taille des bulles est trop importante, la dose injectée pourrait être affectée.

Injection d'Humalog Mix25 KwikPen
- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l’on vous a données. Injectez sous la peau comme on vous l'a appris. N'injectez pas directement dans une veine. Après l'injection, laissez l'aiguille sous la peau pendant 5 secondes afin de vous assurer que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez pas l'endroit où vous venez de faire l'injection. Assurez-vous que vous injectez à une distance d'au moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une rotation des emplacements d'injection, comme on vous l'a appris.

Après l'injection
- Une fois l'injection terminée, retirez l'aiguille du stylo KwikPen en utilisant le capuchon extérieur de l’aiguille. Cette opération permet de maintenir l'insuline stérile et empêche les fuites. Elle empêche également toute entrée d'air dans le stylo et l’obstruction de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles**. Ne partagez pas votre stylo. Replacez le capuchon sur le stylo.

Injections ultérieures
- A chaque utilisation du stylo KwikPen, vous devez utiliser une nouvelle aiguille. Avant chaque injection, chassez les bulles d'air. Vous pouvez vous assurer de la quantité d'insuline restante en tenant le stylo KwikPen l'aiguille pointée vers le bas. L'échelle qui figure sur la cartouche donne une indication du nombre d'unités restantes.
- Ne mélangez aucune autre insuline dans votre stylo jetable. N'utilisez plus le stylo KwikPen lorsqu'il est vide. Eliminez votre stylo selon les recommandations des professionnels de santé.

Si vous avez pris plus d'Humalog Mix25 que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus d'Humalog Mix25 que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Humalog Mix25
Si vous prenez moins d'Humalog Mix25 que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir parties A et B de la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :
- Ayez toujours avec vous un stylo de rechange et des cartouches supplémentaires, au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo KwikPen.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Humalog Mix25
Si vous prenez moins d'Humalog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Humalog Mix25 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie locale est fréquente (≥1/100 à <1/10). Elle peut se manifester par une rougeur, un œdème ou des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

L'allergie générale est rare (≥1/10 000 à <1/1 000). En voici les symptômes :
- éruption généralisée sur tout le corps
- difficultés de respiration
- baisse de la tension artérielle
- accélération du pouls

- respiration sifflante de type asthmatique
- transpiration

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Humalog Mix25, consultez votre médecin.

La lipodystrophie (épaississement ou cicatrices sur la peau) est peu fréquente (≥1/1 000 à < 1/100). Si vous observez un épaississement de la peau ou des marques au point d'injection, consultez votre médecin.

Un œdème (par exemple, gonflement au niveau des bras, des chevilles ; rétention d'eau) a été rapporté en particulier au début du traitement par insuline ou lors d'un changement du traitement pour améliorer le contrôle de votre glycémie.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie
Hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoquée par :
- une dose trop élevée d'Humalog Mix25 ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :
- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposés à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique
Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :
- vous n'avez pas pris votre dose d'Humalog Mix25 ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Parmi ceux-ci, citons les suivants :
- somnolence
- rougeur au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. En cas de maladie
Si vous êtes malade et plus particulièrement, si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents**. Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline.** Testez vos urines ou votre sang, suivez les instructions qui vous ont été données dans ce cas, et consultez votre médecin.

5. Comment conserver Humalog Mix25 KwikPen

Avant la première utilisation, conserver votre Humalog Mix25 KwikPen au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver votre Humalog Mix25 KwikPen en cours d'utilisation à température ambiante (entre 15°C et 30°C) et jeter-le après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez pas votre stylo KwikPen en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo KwikPen ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Humalog Mix25 KwikPen après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas utiliser Humalog Mix25 KwikPen, si la suspension présente des grumeaux ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez l'apparence avant chaque injection.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Humalog Mix25 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable
- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par "la technique de l'ADN recombinant". Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.
- Les autres composants sont le sulfate de protamine, le métacrésol, le phénol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Qu'est-ce qu'Humalog Mix25 KwikPen 100 UI/ml, suspension injectable et contenu de son emballage extérieur
Humalog Mix25 KwikPen 100 UI/ml, suspension injectable est une suspension stérile de couleur blanche et contient 100 unités internationales d'insuline lispro par millilitre (100 UI/ml) de suspension injectable. Humalog Mix25 KwikPen contient 25 % d'insuline lispro en solution dans l'eau et 75 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine. Chaque stylo contient 300 unités internationales (3 millilitres). Les stylos Humalog Mix25 KwikPen sont conditionnés par boîte de 5 stylos pré-remplis ou en emballage multiple de 2 x 5 stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. L'Humalog Mix25 contenu dans votre stylo KwikPen est le même produit que celui contenu dans les cartouches individuelles d'Humalog Mix25. Le stylo KwikPen comporte simplement une cartouche intégrée. Vous ne pouvez plus utiliser le stylo pré-rempli lorsqu'il est vide.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Humalog Mix25 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable est fabriqué par :
- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim – France,
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Florence, Italie.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

MANUEL D'UTILISATION.

Voir le manuel d'utilisation inséré plus loin dans la notice.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Humalog Mix50 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable
insuline lispro

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce qu'Humalog Mix50 KwikPen et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog Mix50 KwikPen
3. Comment utiliser Humalog Mix50 KwikPen
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Humalog Mix50 KwikPen
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Humalog Mix50 KwikPen et dans quel cas est-il utilisé

Humalog Mix50 KwikPen est utilisé dans le traitement du diabète. C'est une suspension pré-mélangée. Son principe actif est l'insuline lispro. Humalog Mix50 KwikPen contient 50 % d'insuline lispro en solution dans l'eau dont l'action est plus rapide que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée. Humalog Mix50 KwikPen contient 50 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine ; son action est donc prolongée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Humalog Mix50 remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et dure plus longtemps que celle d'une insuline rapide. Vous utiliserez normalement Humalog Mix50 dans les 15 minutes qui précèdent ou qui suivent un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Humalog Mix50 KwikPen ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog Mix50 KwikPen

N'utilisez JAMAIS Humalog Mix50 KwikPen
- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus d'Humalog Mix50 que vous n'auriez dû).
- Si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions
- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la

fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
  - Etes-vous récemment tombé malade ?
  - Avez-vous des problèmes rénaux ou hépatiques ?
  - Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?
- Vos besoins en insuline pourront aussi varier si vous prenez de l'alcool.
- Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, pensez à en informer votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).

Autres médicaments et Humalog Mix50 KwikPen
Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez
- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des "bêta-$_2$ stimulants" (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- le danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, enalapril) et
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin (voir rubrique "Avertissements et précautions").

Grossesse et allaitement
Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.
Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :
- de fréquents épisodes d'hypoglycémie,
- des symptômes annonciateurs d'hypoglycémie diminués ou absents.

3. Comment utiliser Humalog Mix50 KwikPen

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et sur l'étiquette du stylo pré-rempli délivré par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez le stylo d'Humalog Mix50 KwikPen prescrit par votre médecin.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

Posologie
- Vous devez normalement injecter Humalog Mix50 dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé de la dose exacte de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les scrupuleusement et rendez-vous régulièrement chez votre médecin.
- Si vous changez de type d'insuline (par exemple, passage d'une insuline humaine ou animale à une présentation Humalog), vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement sur plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Injectez Humalog Mix50 sous la peau. Ne l'administrez jamais par une autre voie d'administration. N’injectez jamais Humalog Mix50 par voie intraveineuse.

Préparation d’Humalog Mix50 KwikPen
- Faites rouler le stylo KwikPen 10 fois entre les paumes de vos mains et retournez le 10 fois à 180° immédiatement avant son utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension jusqu'à ce qu'elle ait un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si tel n’est pas le cas, répéter la procédure ci-dessus jusqu’à ce que le contenu soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose. Examinez les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez l’apparence avant chaque injection.

Réglage du stylo KwikPen (consultez votre manuel d'utilisation)
- Lavez-vous d'abord les mains.
- Lisez les instructions pour l'utilisation de votre stylo à insuline pré-rempli et suivez-les attentivement. En voici quelques-unes :
- Utilisez une aiguille propre (les aiguilles ne sont pas fournies).
- Purgez votre stylo KwikPen avant chaque utilisation. La purge permet de vérifier que l’insuline sort et permet de chasser les bulles d'air de votre stylo KwikPen. Il peut persister quelques petites bulles d'air, sans conséquence, dans le stylo. Toutefois si la taille des bulles est trop importante, la dose injectée pourrait être affectée.

Injection d'Humalog Mix50
- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l’on vous a données. Injectez sous la peau comme on vous l'a appris. N'injectez pas directement dans une veine. Après l'injection, laissez l'aiguille sous la peau pendant 5 secondes afin de vous assurer que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez pas l'endroit où vous venez de faire l'injection. Assurez-vous que vous injectez à une distance d'au moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une rotation des emplacements d'injection, comme on vous l'a appris.

Après l'injection
- Une fois l'injection terminée, retirez l'aiguille du stylo KwikPen en utilisant le capuchon extérieur de l’aiguille. Cette opération permet de maintenir l'insuline stérile et empêche les fuites. Elle empêche également toute entrée d'air dans le stylo et l’obstruction de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles**. Ne partagez pas votre stylo. Replacez le capuchon sur le stylo.

Injections ultérieures
- A chaque utilisation du stylo KwikPen, vous devez utiliser une nouvelle aiguille. Avant chaque injection, chassez les bulles d'air. Vous pouvez vous assurer de la quantité d'insuline restante en tenant le stylo KwikPen l'aiguille pointée vers le bas. L'échelle qui figure sur la cartouche donne une indication du nombre d'unités restantes.
- Ne mélangez aucune autre insuline dans votre stylo jetable. N'utilisez plus le stylo KwikPen lorsqu'il est vide. Eliminez votre stylo selon les recommandations des professionnels de santé.

Si vous avez pris plus d'Humalog Mix50 que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus d'Humalog Mix50 que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Humalog Mix50
Si vous prenez moins d'Humalog Mix50 que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.
Si une hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir parties A et B de la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :
- Ayez toujours avec vous un stylo de rechange et des cartouches supplémentaires, au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo KwikPen.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Humalog Mix50
Si vous prenez moins d'Humalog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Humalog Mix50 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie locale est fréquente (≥1/100 à <1/10). Elle peut se manifester par une rougeur, un œdème ou des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si cela vous arrive.

L'allergie générale est rare (≥1/10 000 à <1/1 000). En voici les symptômes :
- éruption généralisée sur tout le corps
- difficultés de respiration
- respiration sifflante de type asthmatique
- baisse de la tension artérielle
- accélération du pouls
- transpiration

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Humalog Mix50, consultez votre médecin.

La lipodystrophie (épaississement ou cicatrices sur la peau) est peu fréquente (≥1/1 000 à < 1/100). Si vous observez un épaississement de la peau ou des marques au point d'injection, consultez votre médecin.

Un œdème (par exemple, gonflement au niveau des bras, des chevilles ; rétention d'eau) a été rapporté en particulier au début du traitement par insuline ou lors d'un changement du traitement pour améliorer le contrôle de votre glycémie.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie
Hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoquée par :
- une dose trop élevée d'Humalog Mix50 ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :
- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposés à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique
L'hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :
- vous n'avez pas pris votre dose d'Humalog Mix50 ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Parmi ceux-ci, citons les suivants :
- somnolence
- rougeur au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. En cas de maladie
Si vous êtes malade et plus particulièrement, si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents**. Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline.** Testez vos urines ou votre sang, suivez les instructions qui vous ont été données dans ce cas, et consultez votre médecin.

5. Comment conserver Humalog Mix50 KwikPen

Avant la première utilisation, conserver votre Humalog Mix50 KwikPen au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver votre Humalog Mix50 KwikPen en cours d'utilisation à température ambiante (entre 15°C et 30°C) et jeter-le après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez pas votre stylo KwikPen en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo KwikPen ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Humalog Mix50 KwikPen après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas utiliser Humalog Mix50 KwikPen, si la suspension présente des grumeaux ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez l'apparence avant chaque injection.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Humalog Mix50 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable
- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par "la technique de l'ADN recombinant". Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.
- Les autres composants sont le sulfate de protamine, le métacrésol, le phénol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Qu'est-ce qu'Humalog Mix50 KwikPen 100 UI/ml, suspension injectable et contenu de son emballage extérieur
Humalog Mix50 KwikPen 100 UI/ml, suspension injectable est une suspension stérile de couleur blanche et contient 100 unités internationales d'insuline lispro par millilitre (100 UI/ml) de suspension injectable. Humalog Mix50 KwikPen contient 50 % d'insuline lispro en solution dans l'eau et 50 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine. Chaque stylo contient 300 unités internationales (3 millilitres). Les stylos Humalog Mix50 KwikPen sont conditionnés par boîte de 5 stylos pré-remplis ou en emballage multiple de 2 x 5 stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
L'Humalog Mix50 contenu dans votre stylo KwikPen est le même produit que celui contenu dans les cartouches individuelles d'Humalog Mix50. Le stylo KwikPen comporte simplement une cartouche intégrée. Vous ne pouvez plus utiliser le stylo pré-rempli lorsqu'il est vide.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Humalog Mix50 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable est fabriqué par :
- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim – France,
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Florence, Italie.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

MANUEL D'UTILISATION.

Voir le manuel d'utilisation inséré plus loin dans la notice.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Humalog BASAL 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable
insuline lispro

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce qu'Humalog BASAL KwikPen et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog BASAL KwikPen
3. Comment utiliser Humalog BASAL KwikPen
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Humalog BASAL KwikPen
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Humalog BASAL KwikPen et dans quel cas est-il utilisé

Humalog BASAL KwikPen est utilisé dans le traitement du diabète. Son principe actif est l'insuline lispro. Humalog BASAL KwikPen contient de l'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine ; son action est donc prolongée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Humalog BASAL remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Humalog BASAL a un mode d'action prolongé par rapport à celui d'une insuline rapide.

Votre médecin peut vous prescrire Humalog BASAL ainsi qu'une insuline d'action rapide. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog BASAL KwikPen

N'utilisez JAMAIS Humalog BASAL KwikPen
- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus d'Humalog BASAL que vous n'auriez dû).
- Si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions
- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins

prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.

- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
  - Etes-vous récemment tombé malade ?
  - Avez-vous des problèmes rénaux ou hépatiques ?
  - Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?
- Vos besoins en insuline pourront aussi varier si vous prenez de l'alcool.
- Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, pensez à en informer votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).

Autres médicaments et Humalog BASAL KwikPen
Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez

- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des "bêta-$_2$ stimulants" (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- le danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, enalapril) et
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin (voir rubrique "Avertissements et précautions").

Grossesse et allaitement
Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.
Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :

- de fréquents épisodes d'hypoglycémie,
- des symptômes annonciateurs d'hypoglycémie diminués ou absents.

3. Comment utiliser Humalog BASAL KwikPen

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et sur l'étiquette du stylo pré-rempli délivré par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez le stylo d'Humalog BASAL KwikPen prescrit par votre médecin.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

Posologie

- Vous devez normalement injecter Humalog BASAL comme votre insuline basale. Votre médecin vous aura avisé de la dose exacte de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les scrupuleusement et rendez-vous régulièrement chez votre médecin.
- Si vous changez de type d'insuline (par exemple, passage d'une insuline humaine ou animale à une présentation Humalog), vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué à la première injection ou progressivement au cours de premières semaines ou premiers mois.
- Injectez Humalog BASAL sous la peau. Ne l'administrez jamais par une autre voie d'administration. N'injectez jamais Humalog BASAL par voie intraveineuse.

Préparation d'Humalog BASAL KwikPen

- Faites rouler le stylo KwikPen 10 fois entre les paumes de vos mains, et retournez le 10 fois à 180° immédiatement avant son utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension jusqu'à ce qu'elle ait un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si tel n'est pas le cas, répéter la procédure ci-dessus jusqu'à ce que le contenu soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose. Examinez les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez l'apparence avant chaque injection.

Réglage du stylo KwikPen (consultez votre manuel d'utilisation)

- Lavez-vous d'abord les mains.
- Lisez les instructions pour l'utilisation de votre stylo à insuline pré-rempli et suivez-les attentivement. En voici quelques-unes :
- Utilisez une aiguille propre (les aiguilles ne sont pas fournies).
- Purgez votre stylo KwikPen avant chaque utilisation. La purge permet de vérifier que l'insuline sort et permet de chasser les bulles d'air de votre stylo KwikPen. Il peut persister quelques petites bulles d'air, sans conséquence, dans le stylo. Toutefois si la taille des bulles est trop importante, la dose injectée pourrait être affectée.

Injection d'Humalog BASAL

- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l'on vous a données. Injectez sous la peau comme on vous l'a appris. N'injectez pas directement dans une veine. Après l'injection, laissez l'aiguille sous la peau pendant 5 secondes afin de vous assurer que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez pas l'endroit où vous venez de faire l'injection. Assurez-vous que vous injectez à une distance d'au moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une rotation des emplacements d'injection, comme on vous l'a appris.

Après l'injection

- Une fois l'injection terminée, retirez l'aiguille du stylo KwikPen en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir l'insuline stérile et empêche les fuites. Elle empêche également toute entrée d'air dans le stylo et l'obstruction de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles**. Ne partagez pas votre stylo. Replacez le capuchon sur le stylo.

Injections ultérieures

- A chaque utilisation du stylo KwikPen, vous devez utiliser une nouvelle aiguille. Avant chaque injection, chassez les bulles d'air. Vous pouvez vous assurer de la quantité d'insuline restante en

tenant le stylo KwikPen l'aiguille pointée vers le bas. L'échelle qui figure sur la cartouche donne une indication du nombre d'unités restantes.
- Ne mélangez aucune autre insuline dans votre stylo jetable. N'utilisez plus le stylo KwikPen lorsqu'il est vide. Eliminez votre stylo selon les recommandations des professionnels de santé.

Si vous avez pris plus d'Humalog BASAL que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus d'Humalog BASAL que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Humalog BASAL
Si vous prenez moins d'Humalog BASAL que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir parties A et B de la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :
- Ayez toujours avec vous un stylo de rechange et des cartouches supplémentaires, au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo KwikPen.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Humalog BASAL
Si vous prenez moins d'Humalog BASAL que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Humalog BASAL peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie locale est fréquente (≥1/100 à <1/10). Elle peut se manifester par une rougeur, un œdème ou des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si cela vous arrive.

L'allergie générale est rare (≥1/10 000 à <1/1 000). En voici les symptômes :
- éruption généralisée sur tout le corps
- difficultés de respiration
- respiration sifflante de type asthmatique
- baisse de la tension artérielle
- accélération du pouls
- transpiration

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Humalog BASAL, consultez votre médecin.

La lipodystrophie (épaississement ou cicatrices sur la peau) est peu fréquente (≥1/1 000 à < 1/100). Si vous observez un épaississement de la peau ou des marques au point d'injection, consultez votre médecin.

Un œdème (par exemple, gonflement au niveau des bras, des chevilles ; rétention d'eau) a été rapporté en particulier au début du traitement par insuline ou lors d'un changement du traitement pour améliorer le contrôle de votre glycémie.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie
Hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoquée par :
- une dose trop élevée d'Humalog BASAL ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :
- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposés à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique
Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :
- vous n'avez pas pris votre dose d'Humalog BASAL ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Parmi ceux-ci, citons les suivants :
- somnolence
- rougeur au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. En cas de maladie

Si vous êtes malade et plus particulièrement, si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents**. Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline.** Testez vos urines ou votre sang, suivez les instructions qui vous ont été données dans ce cas, et consultez votre médecin.

5. Comment conserver Humalog BASAL KwikPen

Avant la première utilisation, conserver votre Humalog BASAL KwikPen au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver votre Humalog BASAL KwikPen en cours d'utilisation à température ambiante (entre 15°C et 30°C) et jeter-le après 21 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez pas votre stylo KwikPen en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo KwikPen ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Humalog BASAL KwikPen après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas utiliser Humalog BASAL KwikPen, si la suspension présente des grumeaux ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez l'apparence avant chaque injection.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Humalog BASAL 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable
- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par "la technique de l'ADN recombinant". Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.
- Les autres composants sont le sulfate de protamine, le métacrésol, le phénol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Qu'est-ce qu'Humalog BASAL KwikPen 100 UI/ml, suspension injectable et contenu de son emballage extérieur
Humalog BASAL KwikPen 100 UI/ml, suspension injectable est une suspension stérile de couleur blanche et contient 100 unités internationales d'insuline lispro par millilitre (100 UI/ml) de suspension injectable. Humalog BASAL contient de l'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine. Chaque stylo contient 300 unités internationales (3 millilitres). Les stylos Humalog BASAL KwikPen sont conditionnés par boîte de 5 stylos pré-remplis ou en emballage multiple de 2 x 5 stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. L'Humalog BASAL contenu dans votre stylo KwikPen est le même produit que celui contenu dans les cartouches individuelles d'Humalog BASAL. Le stylo KwikPen comporte simplement une cartouche intégrée. Vous ne pouvez plus utiliser le stylo pré-rempli lorsqu'il est vide.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Humalog BASAL 100 UI/ml KwikPen, suspension injectable est fabriqué par :
- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim – France.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

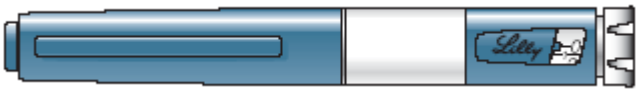
MANUEL D'UTILISATION.

Voir le manuel d'utilisation inséré plus loin dans la notice.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

MANUEL D'UTILISATION

KwikPen™
Dispositif d'administration d'insuline



Lilly (caractères en rouge)

VEUILLEZ LIRE CES INSTRUCTIONS AVANT L'UTILISATION

Introduction

Le stylo **KwikPen™** a été conçu pour une utilisation facile. Il s'agit d'un stylo pré-rempli jetable contenant 3 ml (300 unités) d'insuline à une concentration de 100 unités/ml. Il permet d'injecter de 1 à 60 unités d'insuline en une seule fois. La dose peut être sélectionnée unité par unité. En cas de dépassement du nombre d'unités nécessaire, vous pouvez corriger votre dose sans gaspiller d'insuline.

Avant d'utiliser le stylo KwikPen, lisez entièrement le manuel et suivez attentivement les instructions. Si vous ne suivez pas ces instructions, vous pourriez recevoir une dose trop importante ou trop faible d'insuline.

Votre stylo KwikPen doit être utilisé uniquement pour vos propres injections. Ne partagez avec personne votre stylo et vos aiguilles car cela peut entraîner un risque de transmission d'agents infectieux. Utilisez une nouvelle aiguille pour chaque injection.

N'UTILISEZ PAS votre stylo si l'un de ses composants est cassé ou endommagé. Ayez toujours sur vous un stylo de rechange, dans le cas où le vôtre serait perdu ou endommagé.

Il est déconseillé aux personnes aveugles ou malvoyantes d'utiliser ce stylo sans se faire aider par une personne formée à l'utilisation du stylo.

Préparation du stylo KwikPen

Remarques importantes

- Lisez et suivez les instructions de la notice d'information concernant l'insuline.
- Avant chaque injection, contrôlez l'étiquette de votre stylo pour vous assurer que la date de péremption n'est pas dépassée et que vous utilisez bien l'insuline qui vous a été prescrite. N'enlevez pas l'étiquette du stylo.

Remarque : La couleur du bouton d'injection de votre stylo KwikPen est la même que la couleur (spécifique à chaque insuline) de la bande sur l'étiquette du stylo. Dans ce manuel, le bouton d'injection apparaît en gris. Le corps du stylo est bleu indiquant qu'il s'agit d'un médicament de la gamme Humalog.

Code-couleur du bouton d'injection :

Humalog	Humalog Mix25	Humalog Mix50	Humalog Basal

- Votre médecin vous a prescrit le type d'insuline qui vous convient le mieux. **Tout changement d'insuline doit être effectué uniquement sous surveillance médicale.**
- Les aiguilles Becton, Dickinson and Company (BD) sont recommandées pour l'utilisation de votre stylo **KwikPen**.
- Assurez-vous que l'aiguille est complètement attachée sur le stylo avant de l'utiliser.
- Conservez ces instructions afin de pouvoir vous y référer ultérieurement.

Questions fréquemment posées sur la préparation du stylo KwikPen

- **Quel aspect doit avoir mon insuline ?** Certaines insulines présentent un aspect laiteux et d'autres sont limpides, pensez à consulter la notice d'information de l'utilisateur afin de vérifier son apparence.

- **Que dois-je faire si ma dose est supérieure à 60 unités ?** Si votre dose est supérieure à 60 unités d'insuline, plusieurs injections seront nécessaires. Vous pouvez aussi contacter votre professionnel de santé.

- **Pourquoi dois-je utiliser une aiguille neuve pour chaque injection ?** Si vous réutilisez une aiguille, vous pourriez recevoir une quantité incorrecte d'insuline, utiliser une aiguille obstruée, un stylo bloqué ou être sujet à une infection, car la stérilité n'est plus assurée.

- **Que dois-je faire si je ne suis pas sûr(e) de la quantité d'insuline restante dans ma cartouche ?** Tenez le stylo avec la pointe de l'aiguille dirigée vers le bas. L'échelle figurant sur le porte-cartouche transparent indique le nombre approximatif d'unités restantes. **Ces chiffres NE doivent PAS être utilisés pour mesurer une dose d'insuline.**

- **Que dois-je faire si je ne peux pas retirer le capuchon du stylo ?** Tirez le capuchon de façon bien droite. Si vous avez des difficultés à retirer le capuchon, tournez doucement le capuchon en avant et en arrière pour le remettre droit, puis tirez le de façon bien droite.

Purge du stylo KwikPen

Remarques importantes

- **Purgez avant chaque utilisation.** Le stylo doit être purgé jusqu'à obtenir un jet d'insuline avant chaque injection afin de s'assurer que le stylo est prêt à injecter la dose.
- **Si le stylo n'a pas été purgé jusqu'à obtenir un jet, vous risquez de vous injecter une dose trop importante ou trop faible d'insuline.**

Questions fréquemment posées sur la purge

- **Pourquoi faut-il que je purge mon stylo avant chaque injection ?**
  1. La purge garantit que le stylo est prêt à injecter la dose.
  2. La purge confirme qu'un jet d'insuline sort de l'extrémité de l'aiguille lorsqu'on appuie sur le bouton d'injection.
  3. La purge permet de chasser l'air qui peut s'accumuler dans l'aiguille ou la cartouche d'insuline dans les conditions normales d'utilisation du stylo.

- **Que dois-je faire si je ne parviens pas à pousser complètement le bouton d'injection au moment de la purge du stylo KwikPen ?**
  1. Fixez une nouvelle aiguille.
  2. Purgez le stylo.

- **Que dois-je faire si je vois une bulle d'air dans la cartouche ?** Il faut purger le stylo. Souvenez-vous de ne pas conserver le stylo avec l'aiguille fixée dessus car cela peut provoquer la formation de bulles d'air dans la cartouche d'insuline. Une petite bulle d'air n'aura aucune incidence sur votre dose et vous pourrez continuer de vous injecter votre dose comme d'habitude.

Injection de votre dose

Remarques importantes

- Pour la technique d'injection, suivez les recommandations de votre professionnel de santé.
- Assurez-vous de recevoir votre dose complète en appuyant et en maintenant le bouton d'injection tout en **comptant lentement jusqu'à 5**, avant de retirer l'aiguille. Si de l'insuline s'écoule du stylo, il se peut que vous ne l'ayez pas maintenu assez longtemps sous la peau.
- La présence d'une goutte d'insuline à l'extrémité de l'aiguille est normale. Cela n'affectera pas votre dose.
- Le stylo ne vous permettra pas de sélectionner plus d'unités d'insuline qu'il n'en reste.
- **Si vous pensez ne pas avoir reçu votre dose en totalité, ne vous injectez pas une nouvelle dose.** Contactez Lilly ou votre professionnel de santé pour obtenir de l'aide.
- Si votre dose est supérieure au nombre d'unités restantes dans le stylo, vous pouvez soit injecter la quantité restante dans votre stylo actuel et compléter votre dose en utilisant un stylo neuf, SOIT injecter la dose complète avec un stylo neuf.
- Ne tentez pas d'injecter votre insuline en *tournant* le bouton d'injection. Vous NE recevrez PAS votre dose d'insuline en tournant le bouton. **Afin que la dose soit administrée, vous devez POUSSER droit le bouton d'injection.**
- Ne tentez pas de changer la dose pendant l'injection.

- Les instructions relatives à la manipulation de l’aiguille ne visent pas à remplacer les pratiques locales des professionnels de santé et/ou des institutions.
- Retirez l'aiguille à la fin de chaque injection.

Questions fréquemment posées sur l'injection de votre dose

- **Pourquoi est-il difficile de pousser le bouton d’injection lorsque j’essaye de faire l’injection ?**
    1. L’aiguille est peut-être obstruée. Essayez de fixer une nouvelle aiguille. En le faisant, vous pourrez voir de l’insuline s’écouler de l’aiguille. Puis, purgez le stylo.
    2. Appuyer rapidement sur le bouton d'injection peut le rendre plus difficile à pousser. En appuyant plus lentement sur le bouton d’injection, il est plus facile de le pousser.
    3. L’utilisation d’une aiguille de diamètre plus large permet de pousser plus facilement le bouton au cours de votre injection. Consultez un professionnel de santé pour déterminer la taille d’aiguille qui vous convient le mieux.
    4. Si le bouton d'injection reste difficile à pousser après avoir suivi les étapes ci-dessus, il est possible que vous ayez besoin d'un nouveau stylo.

- **Que dois-je faire si mon stylo KwikPen est bloqué ?** Votre stylo est bloqué si vous avez des difficultés à injecter ou à sélectionner une dose. Afin d’y remédier :
    1. Fixez une nouvelle aiguille. En le faisant, vous pourrez voir de l’insuline s’écouler de l’aiguille.
    2. Purgez le stylo.
    3. Sélectionnez votre dose et procédez à l'injection.

N’essayez pas de lubrifier votre stylo car cela peut endommager le mécanisme.

Le bouton d’injection peut devenir plus difficile à pousser si des corps étrangers (saleté, poussière, nourriture, insuline ou autres liquides) se trouvent à l’intérieur du stylo. Evitez d’avoir des corps étrangers à l’intérieur du stylo.

- **Pourquoi de l’insuline fuit de l'aiguille après l’injection de ma dose ?** Il est possible que vous ayez retiré trop rapidement l’aiguille de votre peau.
    1. Assurez-vous de voir un « 0 » dans la fenêtre de lecture des doses.
    2. Pour la prochaine dose, **poussez et maintenez** le bouton d'injection enfoncé en **comptant lentement jusqu’à 5** avant de retirer l'aiguille.

- **Que dois-je faire si ma dose est sélectionnée et que j'appuie accidentellement sur le bouton d'injection sans aiguille attachée au stylo ?**
    1. Tournez le bouton d’injection en arrière jusqu’à voir le chiffre « 0 ».
    2. Fixez une nouvelle aiguille.
    3. Purgez le stylo.
    4. Sélectionnez votre dose et procédez à l'injection.

- **Que dois-je faire si je sélectionne une dose incorrecte (trop importante ou trop faible) ?** Tournez le bouton d'injection dans un sens ou l’autre pour corriger la dose.

- **Que dois-je faire si je vois de l'insuline fuir de l'aiguille du stylo pendant que je sélectionne ou que je corrige la dose ?** N'injectez pas la dose car vous risquez de vous injecter une dose incomplète. Tournez le bouton d’injection jusqu’à voir le chiffre « 0 » et purgez une nouvelle fois le stylo (voir les étapes 2B à 2D sur la “Purge du stylo KwikPen” au niveau de la rubrique « **Utilisation habituelle** »). Sélectionnez votre dose et procédez à l'injection.

- **Que dois-je faire si je n’arrive pas à sélectionner la totalité de ma dose ?** Le stylo ne vous permettra pas de sélectionner une dose supérieure au nombre d'unités d’insuline restant dans la cartouche. Par exemple, si vous avez besoin de 31 unités et qu'il n'en reste que 25 dans la cartouche, vous ne pourrez pas sélectionner plus de 25 unités. N'essayez pas d'aller au-delà de ce chiffre. S'il reste une dose partielle d’insuline dans le stylo, vous pouvez :
    1. soit administrer la dose partielle, puis compléter votre dose en utilisant un nouveau stylo ;
    2. soit administrer la dose complète avec un nouveau stylo.

- **Pourquoi ne puis-je pas sélectionner la dose de façon à utiliser la petite quantité d'insuline qui reste dans la cartouche ?** Le stylo est conçu pour délivrer au minimum 300 unités d'insuline. La conception du stylo empêche de vider complètement la cartouche car la petite quantité d’insuline qui reste ne peut pas être délivrée avec précision.

Conservation et élimination

Remarques importantes

- Avant la première utilisation, conservez votre stylo au réfrigérateur (+2 °C à + 8 °C). N’utilisez pas un stylo qui aurait été congelé.
- Gardez votre stylo en cours d'utilisation à température ambiante, à l'abri de la chaleur et de la lumière.
- Ne conservez pas le stylo avec une aiguille fixée dessus. Si l'aiguille reste attachée sur le stylo, l'insuline risque de fuir ou de sécher à l'intérieur de l'aiguille en obstruant celle-ci ou encore des bulles d'air peuvent se former dans la cartouche.
- Pour des instructions complètes sur les conditions de conservation de l'insuline, reportez-vous à la notice d’information de l’utilisateur.
- Après première utilisation, le stylo ne doit pas être utilisé au-delà du délai précisé sur la notice d’information de l’utilisateur même s'il contient encore de l'insuline.
- Jetez les aiguilles usagées dans un container résistant à la perforation pouvant se fermer ou selon les instructions de votre professionnel de santé.
- Jetez les stylos usagés conformément aux instructions de votre professionnel de santé et sans l'aiguille fixée dessus.
- Ne pas réutiliser le container à aiguilles une fois qu’il aura été rempli.
- Demandez à votre professionnel de santé quelles sont les options disponibles dans votre localité pour jeter de manière appropriée les containers à aiguilles.
- Les instructions concernant la manipulation des aiguilles n’ont pas pour but de remplacer les procédures locales des professionnels de santé ou des institutions.
- Tenez le stylo hors de la portée des enfants.

Si vous avez des questions ou rencontrez des problèmes avec votre stylo KwikPen, contactez votre professionnel de santé pour obtenir de l’aide.

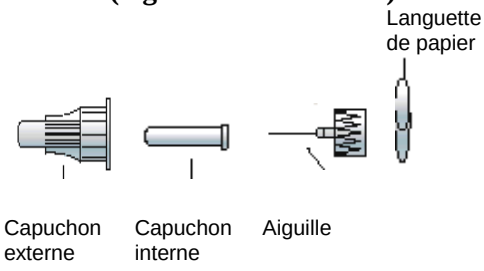
Préparatifs

Ayez à votre disposition les éléments suivants :

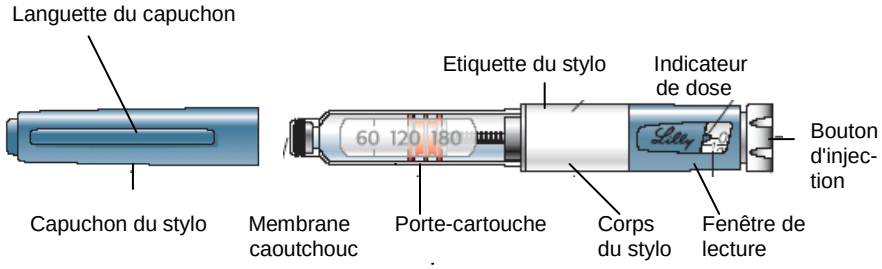
- ❑ **Stylo KwikPen**
- ❑ **Aiguille neuve pour stylo**
- ❑ **Coton imbibé d'alcool**

Composants du stylo Stylo KwikPen et aiguille* ***(vendue séparément)**

Composants de l'aiguille (aiguilles non fournies)



Composants du stylo KwikPen



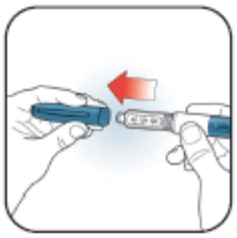
Code-couleur du bouton d'injection :

Humalog	Humalog Mix25	Humalog Mix50	Humalog Basal

Utilisation habituelle **Suivez ces instructions pour chaque injection**

1. Préparation du stylo KwikPen

A.



Retirez le capuchon du stylo en tirant de façon bien droite. Ne tournez pas le stylo. **Ne retirez pas l’étiquette du stylo.**

Vérifiez :

- le type d'insuline,
- sa date de péremption,
- son aspect.

Attention : Lisez toujours l’étiquette du stylo pour vous assurer que vous utilisez l’insuline qui vous a été prescrite.

B.

Pour une insuline laiteuse uniquement :

Faites rouler doucement le stylo entre vos mains 10 fois.

Et

Retournez-le 10 fois.

Mélanger est important pour s’assurer que vous obtenez la dose correcte. L'insuline doit apparaître uniformément mélangée.

C.

Utilisez une nouvelle aiguille.

Retirez la languette de papier du capuchon externe de l'aiguille.

Utilisez un coton imbibé d'alcool pour nettoyer la membrane en caoutchouc à l'extrémité du porte-cartouche.

D.

Fixez l'aiguille munie de son capuchon interne de façon **bien droite** sur le stylo.

Vissez l'aiguille jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée.

2. Purge du stylo KwikPen

Attention : Si vous ne purgez pas avant chaque injection jusqu'à un jet d'insuline, vous risquez de vous injecter une dose trop importante ou trop faible d'insuline.

A.

Enlevez le capuchon externe de l'aiguille. **Ne** le jetez **pas**.

Enlevez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.

B.

Sélectionnez 2 unités en tournant le bouton d'injection.

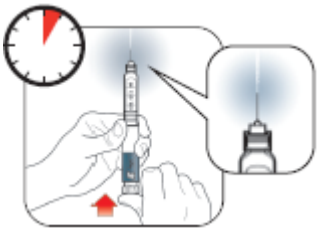
C.

Pointez le stylo vers le haut.

Tapotez le porte-cartouche pour faire remonter les bulles d'air à la surface.

D.

- Dirigez l'aiguille vers le haut, appuyez sur le bouton d'injection jusqu'à ce qu'il bute et que le « 0 » apparaisse dans la fenêtre de lecture.
- Maintenez le bouton d'injection enfoncé et **comptez lentement jusqu'à 5.**
- Le stylo est correctement purgé lorsqu'un jet d'insuline s'écoule de l'aiguille.
- Si l'insuline ne s'écoule pas sous forme de jet, répétez les étapes de purge 2B à 2D jusqu'à 4 fois.



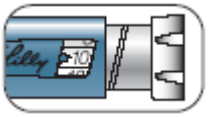
Remarque : Si vous ne voyez pas un jet d'insuline s'écouler à l'extrémité de l'aiguille et que la sélection d'une dose est plus difficile, changez l'aiguille et purgez à nouveau le stylo.

3. Injection de votre dose

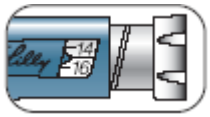
A.

Tournez le bouton d'injection pour sélectionner le nombre d'unités souhaité. Si vous sélectionnez trop d'unités, vous pouvez corriger la dose en revenant en arrière.

Exemple d'une dose de 10 unités



Exemple d'une dose de 15 unités



Les nombres **pairs** sont renseignés au niveau de l'indicateur de dose.

B.

Insérez l'aiguille dans la peau en suivant la technique d'injection recommandée par votre professionnel de santé.

Placez votre pouce sur le bouton d'injection et appuyez fermement jusqu'à ce que le bouton d'injection ne puisse plus bouger.

Pour administrer la dose complète, maintenez le bouton d'injection enfoncé et **comptez lentement jusqu'à 5**. Retirez ensuite l'aiguille de la peau.

Remarque : Vérifiez que la fenêtre de lecture indique bien « 0 », ce qui confirme que vous avez reçu une dose complète.

Remarque : Le stylo ne vous permet pas de sélectionner un nombre d'unités supérieur à celui qui reste dans le stylo.

Si vous pensez ne pas avoir reçu votre dose en totalité, ne vous injectez pas une nouvelle dose.

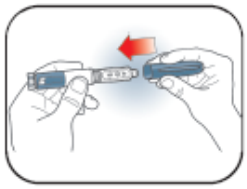
C.

Remettez soigneusement en place le capuchon externe de l'aiguille.

Remarque : Après chaque injection, retirez l'aiguille afin d'éviter l'entrée d'air dans la cartouche. Ne conservez pas le stylo avec l'aiguille fixée dessus.

D.

Dévissez l'aiguille protégée par son capuchon, puis jetez-la conformément aux instructions de votre professionnel de santé.



Remettez en place le capuchon du stylo en alignant la languette du capuchon avec la fenêtre de lecture et en poussant de façon bien droite.

Les nombres **impairs**,
après le chiffre 1,
sont indiqués
sous forme de lignes
pleines.

Date de révision du document :

Notice: Information de l’utilisateur

Humalog 200 UI/ml, solution injectable en stylo prérempli
insuline lispro

Veuillez lire attentivement cette notice avant d’utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d’autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d’autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s’applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce qu’Humalog 200 UI/ml KwikPen et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog 200 UI/ml KwikPen
3. Comment utiliser Humalog 200 UI/ml KwikPen
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Humalog 200 UI/ml KwikPen
6. Contenu de l’emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu’Humalog 200 UI/ml KwikPen et dans quel cas est-il utilisé

Humalog 200 UI/ml KwikPen est utilisé dans le traitement du diabète. Humalog agit plus rapidement que l'insuline humaine normale car l’insuline lispro a été légèrement modifiée par rapport à l’insuline humaine. L’insuline lispro est étroitement apparentée à l’insuline humaine qui est une hormone naturelle produite par le pancréas.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Humalog remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et plus courte que celle d'une insuline rapide (2 à 5h). Vous utiliserez normalement Humalog 15 minutes avant ou après un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Humalog 200 UI/ml KwikPen ainsi qu’une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin.

Humalog 200 UI/ml KwikPen doit être réservé pour le traitement des adultes atteints de diabète nécessitant des doses quotidiennes de plus de 20 unités d'insuline à action rapide.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog 200 UI/ml KwikPen

N’utilisez JAMAIS Humalog 200 UI/ml KwikPen
- Si vous êtes **allergique** à l’insuline lispro ou à l’un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus d'Humalog que vous n'auriez dû).

Avertissements et précautions

- **La solution injectable contenue dans votre stylo prérempli Humalog 200 UI/ml KwikPen doit être injectée UNIQUEMENT avec ce stylo prérempli. Ne pas transférer l'insuline lispro dans une seringue à partir de votre Humalog 200** UI**/ml KwikPen.** Les graduations sur la seringue d'insuline n'indiqueront pas correctement votre dose. Un surdosage grave peut survenir, entraînant un abaissement du sucre dans le sang, ce qui peut mettre votre vie en danger. Ne pas transférer l'insuline de votre Humalog 200 UI/ml KwikPen dans tout autre dispositif d'administration comme les pompes à insuline.
- **NE PAS mélanger la solution injectable contenue dans votre stylo prérempli Humalog 200 UI/ml KwikPen avec tout autre insuline ou tout autre médicament.** Humalog 200 UI/ml KwikPen solution injectable ne doit pas être dilué.
- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés à la rubrique 4 de cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
  - Etes-vous récemment tombé malade ?
  - Avez-vous des problèmes rénaux ou hépatiques ?
  - Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?
- Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, pensez à en informer votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).

Autres médicaments et Humalog 200 UI/ml KwikPen

Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez

- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémiants oraux (par exemple, metformine, acarbose, sulfamides hypoglycémiants, pioglitazone, empagliflozine, inhibiteurs du DPP-4 tels que sitagliptine ou saxagliptine)
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- des analogues de la somatostatine (tels que octréotide, utilisée pour traiter une maladie peu fréquente liée à une sécrétion trop élevée d'hormone de croissance)

- des "bêta-2 stimulants" tels que salbutamol ou terbutaline pour traiter l’asthme ou la ritodrine utilisée pour prévenir l’accouchement prématuré,
- des bêtabloquants pour traiter l’hypertension artérielle, ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- le danazol (médicament agissant sur l’ovulation),
- certains inhibiteurs de conversion de l’angiotensine, utilisés pour traiter certaines maladies du cœur ou l’hypertension artérielle (ex. captopril, enalapril) et
- des médicaments spécifiques pour traiter l’hypertension artérielle, les lésions rénales dues au diabète et certains problèmes cardiaques (antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II).

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. (voir également la rubrique “Avertissements et précautions”).

Humalog avec de l’alcool
Vos niveaux de sucre dans le sang peuvent soit augmenter soit diminuer si vous buvez de l’alcool. Par conséquent, la quantité d'insuline nécessaire, peut être modifiée.

Grossesse et allaitement
Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire. Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d’hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d’autres personnes, comme la conduite automobile ou l’utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :
- de fréquents épisodes d’hypoglycémie,
- des symptômes annonciateurs d’hypoglycémie diminués ou absents.

3. Comment utiliser Humalog 200 UI/ml KwikPen

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et sur l'étiquette du stylo pré-rempli délivré par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez le stylo d’Humalog 200 UI/ml KwikPen prescrit par votre médecin.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Humalog 200 UI/ml KwikPen est pour les patients prenant plus de 20 unités quotidiennes d’insuline d’action rapide.

Ne pas transférer l’insuline dans une seringue à partir de votre Humalog 200 UI/ml KwikPen. Les graduations sur la seringue d'insuline n’indiqueront pas correctement la dose. Un surdosage grave peut survenir, entraînant un abaissement du sucre dans le sang, ce qui peut mettre votre vie en danger.

Ne pas utiliser Humalog 200 UI/ml KwikPen solution injectable dans une pompe à insuline.

Posologie
- Vous devez normalement injecter Humalog dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé de la dose exacte de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les scrupuleusement et rendez-vous régulièrement chez votre médecin.
- Si vous changez de type d'insuline (par exemple, passage d'une insuline humaine ou animale à une présentation Humalog), vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement sur plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Injectez Humalog sous la peau (sous-cutanée).

Préparation d'Humalog 200 UI/ml KwikPen
- Humalog est une solution et il n'est donc pas nécessaire de la mélanger. Vous ne devez l'utiliser **que** si elle a l'apparence de l'eau. Le liquide doit être transparent, incolore et exempt de toutes particules. Vérifiez l'apparence avant chaque injection.

Réglage du stylo KwikPen (consultez votre manuel d'utilisation)
- Lavez-vous d'abord les mains.
- Lisez les instructions pour l'utilisation de votre stylo à insuline pré-rempli et suivez-les attentivement. En voici quelques-unes :
- Utilisez une aiguille propre (les aiguilles ne sont pas fournies).
- Purgez votre stylo KwikPen avant chaque utilisation. La purge permet de vérifier que l'insuline sort et permet de chasser les bulles d'air de votre stylo KwikPen. Il peut persister quelques petites bulles d'air, sans conséquence, dans le stylo. Toutefois, si la taille des bulles est trop importante, la dose injectée pourrait être affectée.

Injection d'Humalog
- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l'on vous a données. Injectez sous la peau comme on vous l'a appris. Après l'injection, laissez l'aiguille sous la peau pendant 5 secondes afin de vous assurer que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez pas l'endroit où vous venez de faire l'injection. Assurez-vous que vous injectez à une distance d'au moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une rotation des emplacements d'injection, comme on vous l'a appris. Quel que soit le site d'injection utilisé, les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen, Humalog agira toujours plus rapidement que l'insuline humaine rapide.
- Ne pas injecter Humalog 200 UI/ml KwikPen solution injectable directement dans une veine (par voie intraveineuse).

Après l'injection
- Une fois l'injection terminée, dévissez l'aiguille du stylo KwikPen en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir l'insuline stérile et empêche les fuites. Elle empêche également toute entrée d'air dans le stylo et l'obstruction de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles.** Ne partagez pas votre stylo. Replacez le capuchon sur votre stylo**.**

Injections ultérieures
- A chaque utilisation du stylo KwikPen, vous devez utiliser une nouvelle aiguille. Avant chaque injection, chassez les bulles d'air. Vous pouvez vous assurer de la quantité d'insuline restante en tenant le stylo KwikPen l'aiguille pointée vers le haut.
- N'utilisez plus le stylo KwikPen lorsqu'il est vide. Eliminez votre stylo selon les recommandations des professionnels de santé.

Si vous avez pris plus d'Humalog que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus d'Humalog que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.
Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Humalog
Si vous prenez moins d'Humalog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, envie de vomir (nausées), vomissements, perte d'eau (déshydratation), évanouissements, coma voire même décès (voir la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :
- Ayez toujours avec vous des seringues et un flacon d'Humalog 100 UI/ml supplémentaire ou un stylo de rechange et des cartouches supplémentaires, au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo KwikPen.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Humalog
Si vous prenez moins d'Humalog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Une allergie grave est rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000). En voici les symptômes :
- éruption généralisée sur tout le corps
- difficultés de respiration
- respiration sifflante de type asthmatique
- baisse de la tension artérielle
- accélération du pouls
- transpiration

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Humalog, contactez un médecin.

L’allergie locale est fréquente (peut affecter jusqu’à 1 personne sur 10). Elle peut se manifester par une rougeur, un œdème et des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

La lipodystrophie (épaississement ou cicatrices sur la peau) est peu fréquente (peut affecter jusqu’à 1 personne sur 100). Si vous observez un épaississement de la peau ou des marques au point d'injection, consultez votre médecin.

Un œdème (par exemple, gonflement au niveau des bras, des chevilles ; rétention d’eau) a été rapporté en particulier au début du traitement par insuline ou lors d’un changement du traitement pour améliorer le contrôle de votre glycémie.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s’applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

Hypoglycémie
Hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoquée par :
- une dose trop élevée d'Humalog ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation ;

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie (voir rubrique 2).

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :
- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

Lorsque vous n’êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d’autres personnes pourraient être exposées à un risque du fait de votre hypoglycémie.

Hyperglycémie et acidocétose diabétique
Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L’hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :
- vous n'avez pas pris votre dose d'Humalog ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement. Parmi ceux-ci, citons les suivants :

- somnolence
- rougeur au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

En cas de maladie
Si vous êtes malade et plus particulièrement, si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents**. Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline.** Testez vos urines ou votre sang, suivez les instructions qui vous ont été données dans ce cas et consultez votre médecin.

5. Comment conserver Humalog 200 UI/ml KwikPen

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser Humalog **200 UI/ml** KwikPen après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant la première utilisation, conserver votre Humalog **200 UI/ml** KwikPen au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver votre Humalog **200 UI/ml** KwikPen en cours d'utilisation à température ambiante (entre 15°C et 30°C) et jeter-le après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez pas votre stylo KwikPen en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo KwikPen ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

Ne pas utiliser Humalog **200 UI/ml** KwikPen, si la solution est colorée ou si elle contient des particules.Vous devez l'utiliser **uniquement** si elle a l'apparence de l'eau. Vérifiez cela avant chaque injection.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Humalog KwikPen 200 UI/ml, solution injectable
- La substance active est l'insuline lispro. Chaque ml de solution contient 200 unités (UI) d'insuline lispro. Chaque stylo prérempli (3 ml) contient 600 unités (UI) d'insuline lispro.
- Les autres composants sont : le métacrésol, le glycérol, le trométamol, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH

Qu'est-ce qu'Humalog 200 UI/ml KwikPen et contenu de son emballage extérieur

Humalog 200 UI/ml KwikPen, solution injectable est une solution aqueuse, stérile, transparente, incolore et contient 200 unités internationales d'insuline lispro par millilitre (200 UI/ml) de solution injectable. La contenance d'Humalog **200 UI/ml** KwikPen est de 600 unités internationales (3 millilitres). Les stylos Humalog **200 UI/ml** KwikPen sont conditionnés par boîte de 1, 2 ou 5 stylos pré-remplis ou en emballage multiple de 2 x 5 stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Le stylo KwikPen contient simplement une cartouche intégrée. Vous ne pouvez plus utiliser le stylo pré-rempli lorsqu'il est vide.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas.

Fabricant
Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

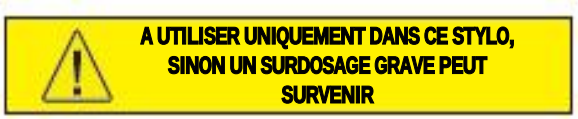
Des **informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.**

MANUEL D’UTILISATION

Humalog 200 UI/ml, solution injectable en stylo prérempli

insuline lispro

VEUILLEZ LIRE CE MANUEL D’UTILISATION AVANT L’UTILISATION



Veuillez lire le manuel d’utilisation avant que vous ne commenciez à utiliser Humalog 200 UI/ml KwikPen solution injectable et à chaque fois que vous utilisez un nouveau stylo Humalog 200 UI/ml KwikPen. Il pourrait y avoir de nouvelles informations. Ces informations ne remplacent pas les conseils de votre médecin, infirmier spécialiste du diabète ou pharmacien à propos de votre maladie ou votre traitement.

Humalog 200 UI/ml KwikPen (« Stylo ») est un stylo jetable contenant 3 ml (600 unités, 200 UI/ml) d'insuline lispro en solution injectable. Il permet d’injecter de 1 à 60 unités en une seule injection.

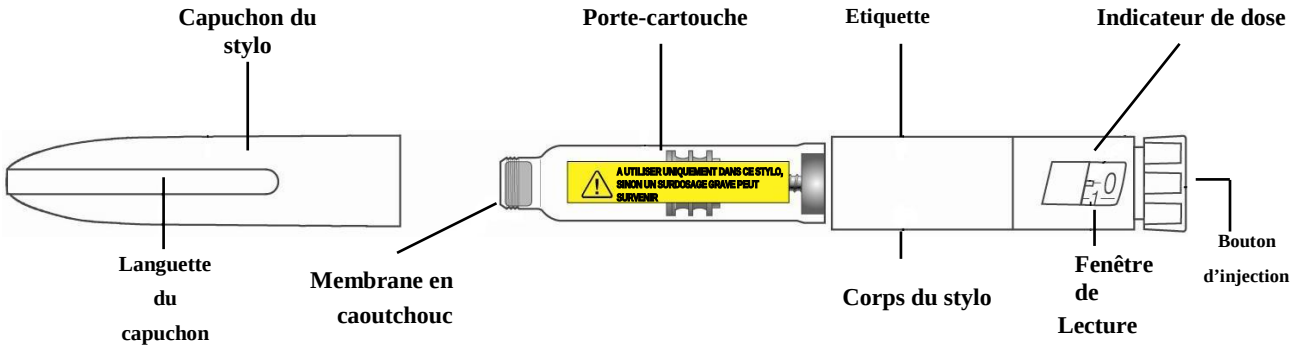
Ce stylo vous permet de réaliser plus d’injections de doses que les autres stylos que vous avez pu utiliser dans le passé. Sélectionnez votre dose habituelle comme indiqué par votre médecin, infirmier spécialiste du diabète ou pharmacien.

Humalog KwikPen est disponible en deux concentrations, 100 UI/ml et 200 UI/ml. Injectez Humalog 200 UI/ml UNIQUEMENT avec votre stylo. NE transférez PAS l’insuline de votre stylo vers un autre dispositif d’administration d’insuline. Les seringues et les pompes à insuline ne mesureront pas votre dose de 200 UI/ml correctement. Un surdosage grave peut survenir, entraînant un abaissement important du sucre dans le sang, ce qui peut mettre votre vie en danger.

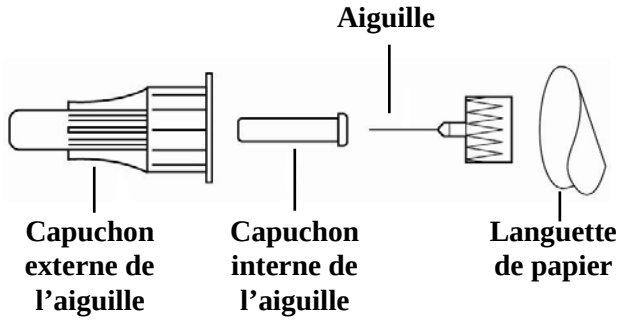
Ne partagez avec personne votre stylo et vos aiguilles. Cela peut entraîner un risque de transmission d’agents infectieux.

Il est déconseillé aux personnes aveugles ou malvoyantes d’utiliser ce stylo sans se faire aider par une personne formée à l’utilisation du stylo.

Pièces du stylo KwikPen



Composants de l'aiguille (aiguilles non fournies)



Bouton d'injection surmonté d'un anneau bordeaux

Comment reconnaître votre stylo Humalog 200 UI/ml KwikPen :

- Couleur du stylo : gris foncé
- Bouton d'injection : gris foncé avec un anneau bordeaux
- Etiquettes : bordeaux, « 200 UI/ml » dans une fenêtre jaune
  Avertissement en jaune sur le porte cartouche

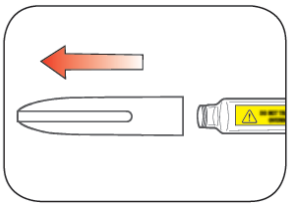
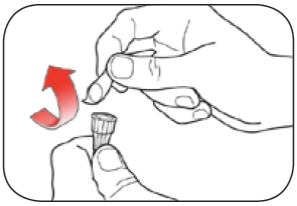
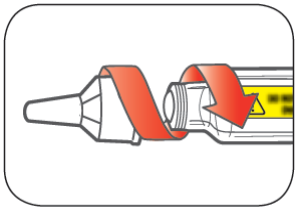
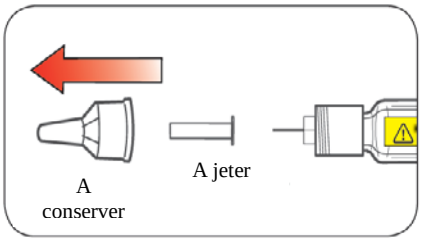
Eléments nécessaires à l'injection :

- Humalog 200 UI/ml KwikPen
- Aiguille pour KwikPen compatible (Aiguilles de BD de Becton Dickinson and Company recommandées)
- Coton imbibé d'alcool

Les aiguilles et le coton imbibé d'alcool ne sont pas fournis.

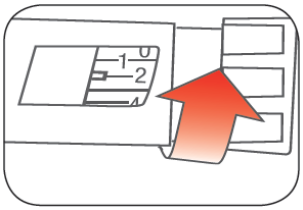
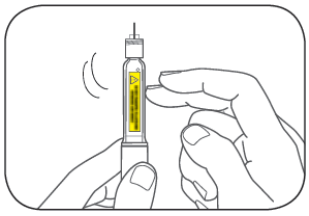
Etape 1 : Préparation de votre stylo

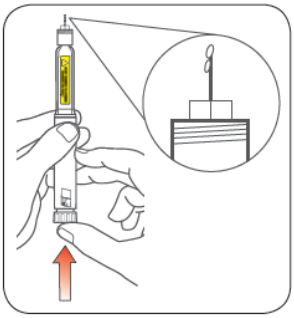
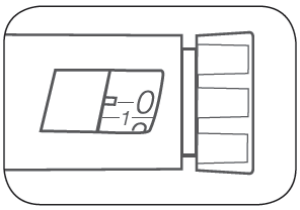
- Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.
- Vérifiez le stylo afin de vous assurer qu'il s'agit bien de l'insuline qui vous a été prescrite. Ceci est important, surtout si vous utilisez plus d'un type d'insuline.
- **N'**utilisez **pas** votre stylo si la date de péremption imprimée sur l'étiquette est dépassée.
- Utilisez toujours une **nouvelle aiguille** pour chaque injection, afin d'éviter les infections et l'obstruction des aiguilles.

Etape 1a : Retirez le capuchon du stylo en le tirant tout droit. • **Ne tournez pas** le capuchon. • **Ne** retirez **pas** l'étiquette du stylo. Nettoyez la membrane en caoutchouc avec un coton imbibé d'alcool. La solution d'Humalog 200 UI/ml doit être claire et incolore. **Ne** l'utilisez **pas** si elle est visqueuse, trouble, colorée ou si elle contient des particules.	
Etape 1b : Utilisez une nouvelle aiguille. Retirez la languette de papier du capuchon externe de l'aiguille.	
Etape 1c : Fixez l'aiguille munie de son capuchon interne de façon bien droite sur le stylo et vissez l'aiguille sur le stylo jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée.	
Etape 1d : Retirez le capuchon externe de l'aiguille et **conservez-le**. Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.	

Etape 2 : Purge de votre stylo

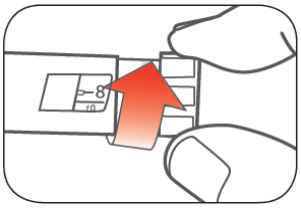
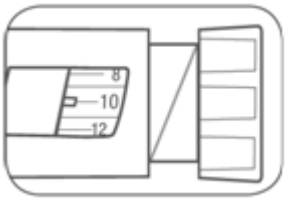
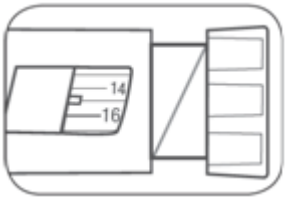
Purgez votre stylo avant chaque injection. La purge permet de s’assurer que le stylo est prêt à être utilisé et chasse l’air de la cartouche qui peut s’accumuler durant l’utilisation normale du stylo. Si vous ne **purgez pas** avant chaque injection, vous pourriez vous injecter une dose trop importante ou trop faible d'insuline.

Etape 2a : Tournez le bouton d'injection pour **sélectionner 2 unités.**	
Etape 2b : Tenez le stylo avec l’aiguille pointée vers le haut. Tapotez doucement le porte-cartouche pour faire remonter les bulles d'air à la surface.	

Etape 2c :
Continuer de tenir votre stylo avec l’aiguille pointée vers le haut. Appuyez sur le bouton d'injection jusqu'à la butée et jusqu’à ce que le « **0** » apparaisse dans la fenêtre de lecture. Maintenez le bouton d'injection enfoncé et **comptez lentement jusqu’à 5**.
• Vous devez voir de l’insuline s'écouler à l’extrémité de l'aiguille.
  • Si l’insuline **ne s’écoule pas**, répéter les étapes de la purge, mais pas plus de 8 fois.
  • Si vous **ne** voyez **toujours pas** d’insuline, changez l’aiguille et répéter les étapes de la purge.
La présence de petites bulles d’air est normale. Cela n’affectera pas votre dose.
	
	 

Etape 3 : Sélection de votre dose

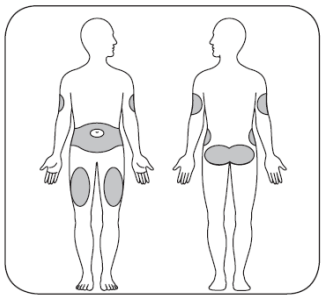
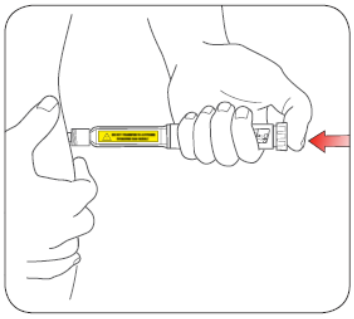
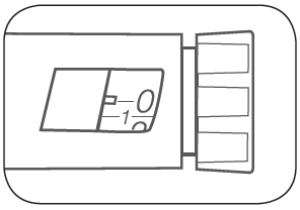
Ce stylo a été conçu pour délivrer la dose qui apparait dans la fenêtre de lecture. Sélectionnez votre dose habituelle comme indiqué par votre médecin, infirmier spécialiste du diabète ou pharmacien.

Etape 3a : Tournez le bouton d'injection pour sélectionner le nombre d'unités que vous avez besoin de vous injecter. L'indicateur de dose doit correspondre à votre dose. • Vous pouvez corriger la dose en tournant le bouton d'injection dans le sens nécessaire, jusqu'à ce que la dose souhaitée corresponde avec l'indicateur de dose. • Les nombres **pairs** sont imprimés au niveau de l'indicateur de dose. • Les nombres **impairs**, après le chiffre 1, sont indiqués au niveau des lignes pleines.	  (Exemple: la fenêtre de lecture indique la dose de 10 unités)  (Exemple: la fenêtre de lecture indique la dose de 15 unités)

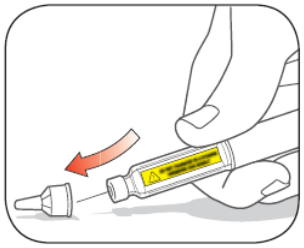
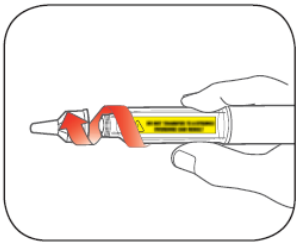
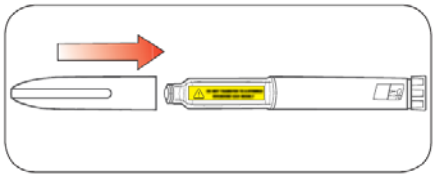
- Le stylo ne vous permettra pas de sélectionner plus d'unités que le nombre d'unités restantes dans le stylo.
- Le stylo est conçu pour délivrer un total de 600 unités d'insuline. La cartouche contient une petite quantité supplémentaire d'insuline qui ne peut être délivrée. **Ne pas transférer cette quantité dans une seringue ou une pompe à insuline. Un surdosage grave peut survenir.**
- Si vous devez vous injecter plus d'unités qu'il n'en reste dans le stylo, vous pouvez soit :
  - Injecter la quantité restante dans votre stylo et compléter votre dose en utilisant un stylo neuf, **ou**
  - Injecter la dose totale avec un stylo neuf.

Etape 4 : Injection de votre dose

- Pour la technique d'injection, suivez les recommandations de votre médecin, infirmier spécialiste du diabète ou pharmacien.
- Changer de site d'injection pour chaque injection.
- **Ne** tentez **pas** de changer la dose pendant l'injection.

Etape 4a : Choisissez votre site d'injection. Humalog 200 UI/ml solution injectable est à injecter sous la peau (sous-cutanée) de votre ventre, fesses, haut de la cuisse ou des bras. Nettoyez la peau avec un coton imbibé d'alcool et laissez la sécher avant d'injecter votre dose.	
Etape 4b : Insérez l'aiguille dans la peau. Placez votre pouce sur le bouton d'injection et appuyez jusqu'à ce que le bouton d'injection atteigne la butée. Maintenez le bouton d'injection enfoncé et **comptez lentement jusqu'à 5**.	
Etape 4c : Retirez l'aiguille de la peau. Vérifiez que la fenêtre de lecture indique bien « **0** ». Si vous ne voyez pas « **0** » dans la fenêtre, cela veut dire que vous n'avez pas reçu votre dose complète. La présence d'une goutte d'insuline à l'extrémité de l'aiguille est normale. Cela n'affectera pas votre dose. **Si vous n'êtes pas sûr d'avoir injecté votre dose en totalité, ne vous injectez pas une nouvelle dose.** Si vous avez des questions, contactez votre médecin, infirmier spécialiste du diabète ou pharmacien. Si vous remarquez la présence de sang après avoir retiré l'aiguille de votre peau, appuyez légèrement sur le site d'injection avec un morceau de gaze ou du coton imbibé d'alcool. **Ne** frottez **pas** votre peau.	

Etape 5 : Après votre injection

Etape 5a : Remettez soigneusement en place le capuchon externe de l'aiguille.	
Etape 5b : Dévissez l'aiguille munie de son capuchon externe et jetez-la conformément aux instructions de votre médecin, infirmier spécialiste du diabète ou pharmacien. Ne conservez pas votre stylo avec l'aiguille fixée dessus afin d'éviter les fuites, l'obstruction de l'aiguille et l'entrée d'air dans le stylo.	
Etape 5c : Remettez en place le capuchon du stylo en alignant la languette du capuchon avec la fenêtre de lecture et en poussant de façon bien droite.	

Etape 6 : Elimination des stylos et des aiguilles

- Jetez les aiguilles usagées dans un container résistant à la perforation pouvant se fermer.
- Ne pas réutiliser le container à aiguilles une fois qu'il aura été rempli.
- Demandez à votre médecin, infirmier spécialiste du diabète ou pharmacien quelles sont les options disponibles dans votre localité pour jeter de manière appropriée les containers à aiguilles.
- Les instructions concernant la manipulation des aiguilles n'ont pas pour but de remplacer les procédures locales des professionnels de santé ou des institutions.

Conservation de votre stylo

Stylo en cours d'utilisation
- Gardez votre stylo en cours d'utilisation à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la chaleur et de la lumière.
- Les stylos en cours d'utilisation doivent être jetés au bout de 28 jours, même s'il reste de l'insuline dedans.

Stylo non utilisés
- Avant la première utilisation, conservez votre stylo au réfrigérateur entre +2°C et + 8°C.
- **Ne** congelez **pas** Humalog 200 UI/ml solution injectable. **N'**utilisez **pas** un stylo qui aurait été congelé.
- Les stylos non utilisés peuvent être utilisés jusqu'à la date d'expiration mentionnée sur l'étiquette si les stylos ont été conservés au réfrigérateur.

Remarques générales concernant l'utilisation sûre et efficace de votre stylo
- **Tenez votre stylo et les aiguilles hors de la vue et de la portée des enfants.**
- **N'**utilisez **pas** votre stylo si vous remarquez des parties cassées ou endommagées.
- Ayez toujours sur vous un stylo de rechange au cas où votre stylo serait perdu ou endommagé.
- Si vous n'arrivez pas retirer le capuchon du stylo, tournez doucement le bouchon dans les deux sens, puis retirez-le en tirant de façon bien droite.
- S'il est difficile d'appuyer sur le bouton d'injection ou si le stylo ne fonctionne pas correctement :
  - Votre aiguille peut être bouchée. Fixer une nouvelle aiguille, puis, purgez le stylo.
  - Vous pouvez avoir de la poussière, de la nourriture ou des liquides dans votre stylo. Jetez le stylo et prenez en un neuf.
  - Appuyer plus lentement sur le bouton peut rendre l'opération plus facile.
- Ne transférez pas l'insuline de votre stylo dans une seringue ou une pompe à insuline. Un surdosage grave peut survenir.

Si vous avez des questions ou si vous rencontrez des difficultés avec votre Humalog 200 UI/ml KwikPen, contactez votre médecin, infirmier spécialiste du diabète ou pharmacien pour une assistance complémentaire.

Date de révision du document **:**